Université de Lille 2
Année Universitaire 2016/2017

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 26 octobre 2017
Par Mme HIBON ORLANE

_____

SYSTEMES INFORMATISES : REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE, VALIDATION
EXEMPLE DE LA MISE E**N PLACE D'UNE REVUE DE L'ETAT VALIDE D'UN SYSTEME INFORMA**TISE

_____

Membres du jury :

Président : Madame Anne Gayot, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur: Madame Mounira Hamoudi, Maître de conférence à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membres extérieurs: Madame Marine Cochez, Pharmacien en assurance Qualité chez Rodael

Madame Amelie-Dalila Kas, Pharmacien Responsable de l'Unité de purification chez LFB Lille

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Professeur Annabelle DERAM
	Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
	Monsieur Ghislain CORNILLON
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Madame Nathalie ETHUIN
	Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1er assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYKe ROGER
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Ph	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique

Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Madame le Professeur Anne Gayot d'avoir accepté de présider le jury pour la soutenance, de m'avoir soutenue et encadrée tout au long de ma thèse d'exercice. Je vous remercie aussi pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises aux cours de ces différentes années universitaires.

Je tiens également à remercier Madame Mounira Hamoudi, Maître de conférence et Madame Amelie-Dalila Kas, Responsable qualité de l'unité de Purification au sein du LFB sur le site de Lille d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

Je remercie Madame Marine Cochez, Pharmacien en Qualité chez Rodael d'avoir accepté d'être dans mon jury et d'avoir été présente tout le long de nos années universitaires.

Je tiens à remercier Monsieur Gaëtan Marin de m'avoir proposée ce sujet pour ma thèse d'exercice.

Je remercie la fine équipe de Minakem et du LFB.

Je remercie toutes les personnes qui ont fait de ces 6 années de Pharmacie les meilleures :

- A mes parents, à ma sœur et à ma tante qui m'ont supportée dans la bonne humeur et avec une grande patience. Merci pour votre présence.
- A mes grands-parents
- A toute ma famille
- A mes amis :

Je remercie mes amis d'enfance : Les juliens, Charles, Clément, Loryne, Jérôme pour les fous rires et petits potins autour des verres hebdomadaires ou annuels pour mes canadiennes (Adeline et Charlotte).

Je remercie mes amis d'université : à Valentine ma binôme de TP, à Capucine ma Voyageuse, à Louise ma copilote de sortie, à Clairette ma fameuse, à Marine ma chanceuse, à Margot et Bérangère pour vos conseils, à Pauline. Une belle équipe !

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPD : Bonnes pratiques de Distribution

ERP : Entreprise Ressource Planning

PGI : Progiciel de gestion intégré

LIMS : Laboratory Information Mangement System

SIL : Système de gestion de l'information du laboratoire

FDA : Food and Drug Administration

GAMP: Good Automated Manufacturing Practice

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ISPE: International Society for Pharmaceutical Engineering

GMP : Good Manufacturing Practice

URS : User Requirement Utilisator

TAU: Test d'acceptation en usine

TAS: Test d'acceptation sur site

FS : Spécifications fonctionnelles

QI : Qualification initiale

QO : Qualification opérationnelle

QP : Qualification de performance

PICS: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation

QbD: Quality By Design

CQA: Attribut Qualité Produit

EMA : European Medicines Agency

Liste des figures

Figure 1: Schéma d'un système simple (3)..... 18
Figure 2: Définition d'un système informatisé selon le PIC/S en septembre 2007 (5) 19
Figure 3: Le système « entreprise » (6)..... 20
Figure 4:Définition du système d'information selon Reix en 2002 (8)..... 22
Figure 5: Cycle en V du GAMP 5 (28) 46
Figure 6: Objectifs du GAMP version 5 en 2008 (29) 47
Figure 7: Classification selon GAMP5 en 2008 (27) 52
Figure 8:Le point d'équilibre des contraintes dans la gestion de projet (31) 56
Figure 9: Etude de la réussite des projets en fonction de la durée initiale prévue selon la Standish Group en 2015 (32) 57
Figure 10: Courbe de Midler selon Christophe Midler, (33) 58
Figure 11: les acteurs d'un projet..... 59
Figure 12: Cycle de vie d'un projet sur la base du PDCA..... 60
Figure 13: Les membres du projet..... 72

Liste des tableaux

Tableau 1: Les systèmes informatisés dans les Bonnes Pratiques de Distribution de mai 2014 (16) 30
Tableau 2: Le principe de l'ALCOA selon Cros et Pelletier en décembre 2016 (21). 35
Tableau 3: Champs d'application de la réglementation des systèmes informatisés . 40
Tableau 4: Questions aidant à la classification GxP selon Nathalie (24)..... 49
Tableau 5:Répartition de la réussite des projets en fonction de leurs tailles selon la Standish Group en 2015 (32) 57
Tableau 6: Définition des responsabilités 63
Tableau 7: Fonctionnement d'un ERP de type MRP selon Christian Arm en 2005 figure (36) 70
Tableau 8: Répartition des tâches du projet 73
Tableau 9: « Check List » utilisable lors d'un audit interne concernant la conformité réglementaire du système informatisé audité 80
Tableau 10: Approche de l'évaluation des fournisseurs en fonction de la catégorie du logiciel selon le GAMP 5 et Michèle Lafay en 2015 (39) 81
Tableau 11: Définition de la fréquence de revue de validation 82

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau de comparaison de l'annexe 11 des BPF et le 21 CFR part 11

Annexe 2 : Violations concernant le sujet de l'intégrité des données observées par les autorités compétentes

Annexe 3 : ICH Q9 : Management du risque qualité

Annexe 4 : Stratégie de validation par le risque selon le GAMP 5

Annexe 5: Stratégie de validation en fonction de classe du logiciel selon le GAMP 5

Annexe 6 : Gantt projet

Annexe 7 : GAP Analysis du système étudié

Annexe 8: Liste globale des risques du flux pharmaceutique d'un système

Annexe 9 : AMDEC du service réception de matières et articles de conditionnement

Annexe10 : Protocole de validation

Annexe 11 : Exemple de Fiche de test

Table des matières

Liste des abréviations 11

Liste des figures 12

Liste des tableaux 12

Liste des annexes 13

Partie 1 : Les systèmes informatisés 17

1) Un changement de culture 17
2) L'expression « Système d'information » 18
2.1) La notion de système 18
2.2) Le système informatique 19
2.3) Le système informatisé 19
2.4) Les systèmes d'information dans l'industrie pharmaceutique 20
3) Conclusion 23

Partie 2 : La réglementation pharmaceutique autour des systèmes informatisés 24

1) Les Bonnes Pratiques de Fabrication partie I 24
2) Les Bonnes Pratiques de Distribution française 30
3) 21 CFR part 11: « Electronic Record; Electronic Signatures » 31
4) L'intégrité des données 33
5) Conclusion 37

Partie 3 : La validation d'un système informatisé basée sur l'approche de gestion du risque 38

1) Généralité et historique de la validation des systèmes informatisés 38
2) Est-ce que tous les systèmes informatisés doivent être validés ? 40
3) Quels sont les référentiels applicables à la validation des systèmes informatisés ? 40
3.1) Annexe 15 : Qualification et Validation 41
3.2) GAMP 5 : Good Automated Manufacturing Practice version 5 45
4) La validation par l'approche du risque 47
5) Conclusion 54

Partie 4 : La gestion de projet 55

1) Qu'est-ce qu'un projet ? 55
2) Pourquoi entreprendre une démarche de type gestion de projet ? 56
3) Les acteurs d'un projet 59

4) Cycle de vie d'un projet 60
5) Conclusion 64
Partie 5 : Gestion d'un projet : Mise en place d'une revue de l'état validé d'un système informatisé 65
1) Le maintien en état validé du système..... 65
1.1) Définition de la stratégie de revue de validation d'un système..... 65
1.2) La gestion des modifications..... 67
1.3) La détermination de la fréquence de revue périodique des systèmes informatisés 68
2) Cas appliqué à la revue de validation d'un ERP (Entreprise Ressource Planning) et de son interface avec un LIMS (Laboratory Information Management System) 69
2.1) Etape n°1 : La planification du projet 71
2.2) Etape n°2 : Phase de réalisation..... 73
2.2.1) La revue périodique de l'ERP 74
2.2.2) La vérification de la conformité réglementaire 76
2.2.3) Revue fonctionnelle de l'ERP et de son interface avec le LIMS 76
2.2.4) Rédaction du protocole de validation et des tests associés..... 78
2.3) Etape n°3 : Phase de vérification..... 79
2.4) Etape n°4 : Phase d'amélioration 79
3) Conclusion 83
Conclusion générale de la thèse 84
Bibliographie 85

Introduction

L'outil informatique est devenu un incontournable dans les industries pharmaceutiques. Les systèmes informatisés sont exploités à chaque niveau du cycle de vie du médicament. La généralisation de ces systèmes s'explique par une volonté des industriels à se dépasser, à innover tout en gagnant en productivité et en compétitivité.

Au même titre qu'un autre système exploité dans la vie du produit de santé, les systèmes informatisés interviennent dans la fabrication et le maintien de la qualité d'un produit. Bien que n'étant pas en contact direct avec le produit, ils permettent de gérer des étapes critiques pouvant avoir un impact sur la qualité finale de celui-ci. En conséquence, les exigences réglementaires ont dû s'adapter et des problématiques se soulèvent :

- Qu'attendent les autorités réglementaires concernant la conformité des systèmes informatisés et la maitrise de l'intégrité des données ?
- Comment les industriels intègrent-ils la gestion du risque tout le long du cycle de vie du système ?
- Comment les industriels se servent de la gestion de projet pour gagner en productivité et en efficacité ?
- Comment réalise-t-on une revue de validation d'un système en conformité avec les nouvelles exigences réglementaires ?
- Comment maintenir à l'état validé un système informatisé ?

Afin de répondre à ces problématiques, cette thèse présentera les attentes réglementaires concernant la conformité des systèmes informatisés ainsi que la gestion de l'intégrité des données. La maitrise de la validation des systèmes informatisés basée sur le risque et sur le cycle de vie sera présentée. Enfin, la présentation d'un cas pratique d'un maintien à l'état validé de système informatisés sera abordée sous la forme d'une gestion de projet.

Partie 1 : Les systèmes informatisés

1) Un changement de culture

L'industrie pharmaceutique a connu un changement de culture radical avec l'arrivée des outils informatiques et l'automatisation des lignes de fabrication. La traçabilité est un point fondamental dans la maitrise de la qualité d'un médicament et est obligatoire. Le système Assurance Qualité doit être capable de gérer cette exigence. La traçabilité qui autrefois, était générée via des données sur des supports papiers a évolué vers des données sur des supports dits numériques. Le management de la qualité a dû évoluer pour garantir une maitrise de la traçabilité globale des lots de médicaments fabriqués.

Les industries pharmaceutiques ont vu leurs essors prendre naissance dans les années 1950. A cette date, les systèmes informatisés sont connus essentiellement dans le domaine militaire pour les calculs scientifiques. Les industries de santé comme toute autre industrie géraient la traçabilité des opérations via un moyen papier. Cependant la bulle spéculative aux Etats-Unis des industries électroniques au début des années 1960 marqua un changement de cap radical dans l'intégration des systèmes informatiques dans les entreprises de manière générale. Les entrées en bourses lors du Krach du 28 mai 1962 s'accompagnèrent de la création du circuit intégré et du premier « superordinateur ». Il faudra attendre les années 1975 pour introduire des systèmes d'informatisés dans les entreprises pharmaceutiques suivie d'une explosion de 1990 à nos jours.

2) **L'expressi**on « **Système d'information** »

L'informatique est définie comme « la science du traitement de l'information, ensemble de techniques de la collecte, du tri, de la mise en mémoire, du stockage, de la transmission et de l'utilisation des informations traitées automatiquement à l'aide de programmes mis en œuvre sur ordinateurs » (1).

2.1) La notion de système

Un système est défini comme « ensemble d'éléments considérés dans leurs relations à l'intérieur d'un tout fonctionnant de manière unitaire » Larousse (2). C'est-à-dire qu'il s'agit d'un ensemble finalisé et autorégulé d'éléments en interaction.

Un système est déterminé par 4 critères essentiels :

- Les éléments : ils peuvent être de natures différentes, par exemple : une image, un élément photo numérique.
- Les interactions : les éléments du système doivent être en interactions via par exemple les données, les voies, les capteurs.
- Finalisé : les interactions ont un objectif.
- Régulée : les interactions sont régulées, par exemple : la présence d'une boucle de contrôle.

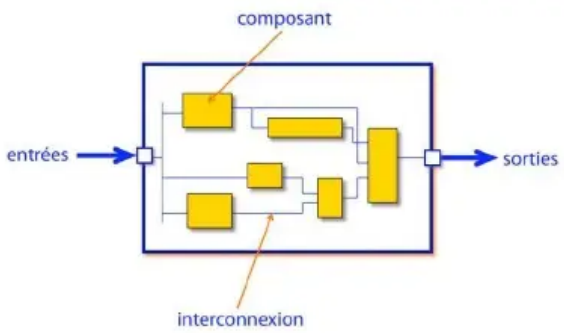


Figure 1: Schéma d'un système simple (3)

2.2) Le système informatique

Les systèmes informatiques existent à tous les niveaux d'organisation d'une entreprise. La complexité de ces systèmes varie en fonction de leur utilisation, de leur fonction et de leur taille. Un système informatique est défini comme un ensemble de composants de type logiciel (Software) et de type matériel (Hardware), mis ensemble pour collaborer dans l'exécution d'une application. La partie matérielle correspond aux éléments physiques utilisés dans le traitement de l'information (l'unité centrale, l'écran par exemple). La partie logicielle correspond à un « ensemble des programmes, procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatifs au fonctionnement d'un ensemble de traitement de données » (3) Il existe deux types de logiciels : les logiciels systèmes et les logiciels applicatifs. Dans la suite de cette thèse, nous démontrerons l'intérêt de connaitre la classification du logiciel pour adapter sa stratégie de validation.

2.3) Le système informatisé

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définissent un système informatisé comme « un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités » (4). Les BPF considèrent qu'un système informatisé correspond à un système informatique. Dans cette définition, nous ne retrouvons pas la notion d'infrastructure informatique qui sera traitée séparément.

LA FDA définit le système informatisé sous une approche plus globale présentée par le PIC/S dans le guide « Good practices for computerised systems in regulated GXP environments »

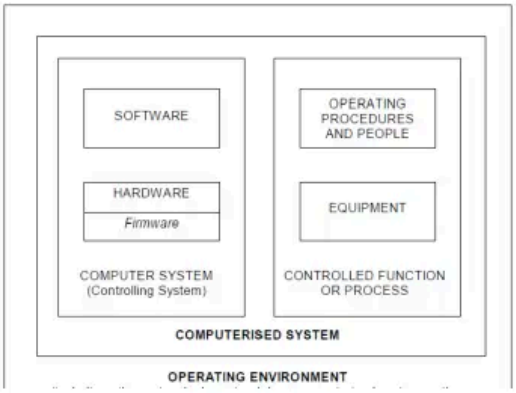


Figure 2: Définition d'un système informatisé selon le PIC/S en septembre 2007 (5)

Cette définition du système informatisé intègre l'environnement du système ainsi que son processus de contrôle et est représentée dans le schéma ci-dessus. Le système informatisé regroupe le système informatique associé aux fonctions de contrôle (équipement, utilisateurs, méthodes).

2.4) Les systèmes d'information dans l'industrie pharmaceutique

Une entreprise doit être considérée comme un système. Il s'agit d'un ensemble d'éléments (humains, techniques) qui sont en interrelations, en constante évolution et ayant un objectif final commun. La régulation de ce système va être réalisée par le caractère d'adaptation aux changements et aux situations.

Le système « entreprise » peut être séparé en 3 sous-systèmes :

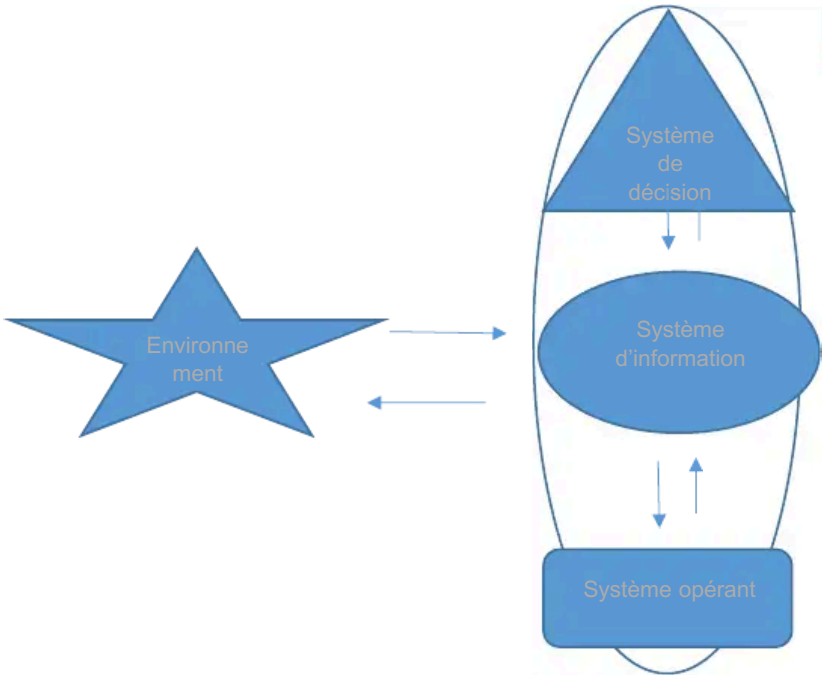


Figure 3: Le système « entreprise » (6)

Le système de décision ou de pilotage intervient dans le contrôle de l'information. Il raisonne en fonction des objectifs de l'entreprise et va organiser le fonctionnement du système global. Le système opérant se charge des tâches à réaliser et reçoit des informations du système de pilotage. Entre ces deux systèmes, il y a le système

d'information qui possède un rôle de mémorisation et de traitement des données. L'objectif de chaque sous-système est d'apporter une information à l'autre.

Exemple : le système de décision va réceptionner un nouveau prix d'une spécialité. Le système d'information va réaliser un calcul dans les besoins pour réaliser cette fabrication. Le système opérant va émettre une facturation. Un relai sera réalisé vers le système de décision avec une information venant du système d'information concernant l'état des stocks.

Un système d'information peut être défini comme le système nerveux d'une entreprise. Il s'agit d'un système extrêmement complexe permettant de restituer une information à une personne donnée, sous une forme précise et pré déterminée. Deux définitions ont permis d'appréhender au mieux son fonctionnement.

En 1974, Gordon B. Davis publia une définition d'un système d'information dans son livre intitulé « Management Information System » : (7) « un système intégré homme-machine qui fournit de l'information pour assister les fonctions opérationnelles, de mangement et de prise de décision au sein de l'organisation. ». Selon Davis, il s'agit d'un système qui vient compléter l'homme. Par conséquent, le système d'information n'a pas un rôle uniquement technique (limité à la machine), mais un rôle triparti : opérationnel, managérial et stratégique.

En 2004, Robert Reix a défini un système d'information comme « un ensemble organisé de ressources (matériel, logiciel, personnel, données, procédures) permettant d'acquérir, de traiter, de communiquer des informations dans des organisations. ». Il donne une définition plus complexe du système d'information en ajoutant la désignation des constituants : un système technique (supports matériels) associé un système social (personnel, information).

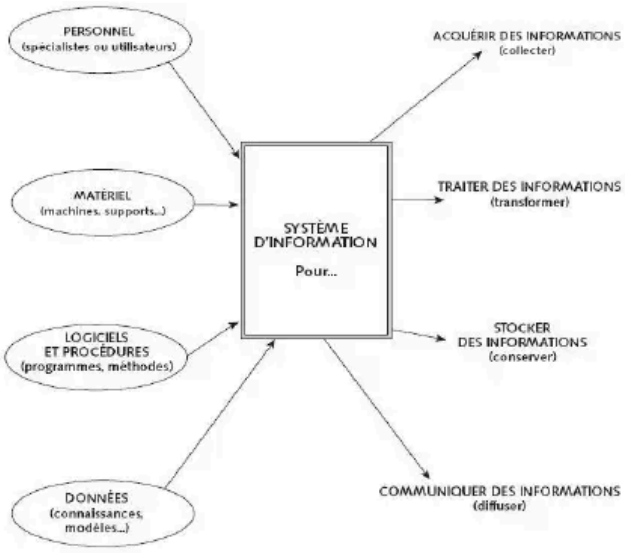


Figure 4:Définition du système d'information selon Reix en 2002 (8)

Le système d'information a pour objectif de faciliter les opérations courantes et de faciliter les prises de décision. De ce fait, le système doit posséder 4 fonctions (9) :

- Il doit être capable d'acquérir des données brutes via une saisie directe, une transformation analogique
- Il doit être capable de stocker des données brutes
- Il doit être capable de traiter les données stockées
- Il doit être capable de restituer les informations ou les données brutes

3) Conclusion

La notion d'un système est complexe. Même si les termes « systèmes d'information » ne figurent pas dans les textes réglementaires, il est difficile de différencier le système informatisé du système d'information. Dans le cas de cette thèse, nous utiliserons le vocabulaire des BPF. Les BPF définissent les systèmes informatisés de façon plus limités que le PIC/S. Il s'agit de traiter le matériel et le logiciel sans prendre en compte l'environnement du système. Les BPF évaluent cet environnement dans d'autres chapitres (chapitre 2 formation, chapitre 4 : documentation, chapitre 5 production).

Les systèmes informatisés interviennent dans toutes les étapes de la vie du médicament. La majorité des équipements exploités dans la fabrication, dans le contrôle, dans la distribution des médicaments sont informatisés.

L'évolution des techniques industrielles et des systèmes informatisés a été suivie par l'évolution de la réglementation pharmaceutique. Les systèmes informatisés doivent garantir la qualité du produit, la sécurité du patient et l'intégrité des données.

Partie 2 : La réglementation pharmaceutique autour des systèmes informatisés

Comme expliqué précédemment, le système informatisé est réglementé à toutes les étapes de la vie du médicament. Il doit répondre à 3 critères :

- La qualité du produit et la sécurité du patient
- L'intégrité des données

1) Les Bonnes Pratiques de Fabrication partie I

Les systèmes informatisés sont réglementés en France par l'annexe 11 « Systèmes informatisés » des BPF revu en 2013. Ce texte figure depuis janvier 2011 dans les BPF européennes. Le sujet des systèmes informatisés est discuté à nouveau depuis 2015 avec la parution des notes explicatives sur l'intégrité des données et la revue de l'annexe 15 « Qualification et validation » publiée en août 2017. Dès son introduction, l'annexe 15 indique la nécessité de valider et de qualifier un système informatisé : « Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication des médicaments doivent également être validés selon les dispositions de l'annexe 11 ». (10)

Les systèmes informatisés sont considérés aussi dans la partie II des BPF qui concerne les principes actifs. Dans le cadre de cette thèse, nous nous focaliserons sur la partie I des BPF.

Les inspecteurs de l'ANSM ont relevé des écarts dans l'application de l'annexe 11. Un scandale a frappé le monde de l'industrie pharmaceutique française avec l'affaire Stallergène en décembre 2015 : L'entreprise a obtenu une interdiction de production suite à un défaut dans la maitrise de son système d'information. L'ANSM avait jugé la validation du système incomplète (11). A la suite de cette affaire, les inspections sur la vérification de l'application de l'annexe 11 se sont multipliées. En 2017, 18 injonctions ont été recensées sur le site de l'ANSM pour les fabricants de médicaments. 50% sont causées pour un non-respect de l'annexe 11 des BPF. On peut citer :

- « Des carences dans la gestion du système informatisé notamment une validation incomplète des systèmes de production ayant un impact BPF et une maitrise insuffisante de l'intégrité de données du laboratoire de contrôle. » date du 21 août 2017 pour la société « Cis Bio International » (12).

- « L'absence de plan directeur de validation en 2016 et 2017 et d'analyse de risque visant à vérifier la criticité des différents équipements, systèmes ou procédés.
  L'utilisation d'un système informatique dont la conception permet à des personnes non autorisées de procéder à la libération des lots de produits finis » date du 10 mai 2017 pour la société Linde France (13).

a) Le concept

L'annexe 11 se compose d'un principe et de 17 points expliquant des généralités, la description de la phase projet et opérationnelle. (4) L'annexe doit être appliquée à toutes les formes de systèmes informatisés qui ont un impact potentiel sur la qualité du produit. L'application de ces systèmes devra être validée et l'infrastructure informatique qualifiée.

Dès le début de l'annexe 11, les mots Qualification et Validation sont présents. Ils rappellent l'importance de qualifier et de valider les systèmes informatisés comme tout autre système exploité en production (comme la validation du nettoyage, la qualification des équipements).

Un système informatisé doit assurer trois critères : la qualité du produit, la sécurité du patient et l'intégrité de la donnée. Une gestion du risque devra être appliquée tout le long du cycle de vie du système en prenant en compte ces trois critères.

Dans la partie généralités de l'annexe 11, nous observons l'importance du personnel et des fournisseurs-prestataires de service :

Le personnel doit être identifié en quatre acteurs obligatoires et distincts:

- Le détendeur du processus : il s'agit de la personne qui exploite et valorise les résultats (par exemple le responsable de production)
- Le détenteur du système : il s'agit de la personne qui à la connaissance du fonctionnement de l'utilisation du système
- Les personnes qualifiées : il s'agit de la personne du service Assurance Qualité qui assure un rôle de référence. Cette personne n'a aucun rôle opérationnel.
- L'informatique

Concernant les relations avec les fournisseurs-prestataires, le texte rappelle l'importance d'avoir un contrat formalisé de manière à définir clairement les responsabilités de chacun. Le service informatique des industries doit être considéré comme un fournisseur. Tout comme les fournisseurs de matières premières, les fournisseurs des systèmes informatisés devront être intégrés au planning d'audits externes de l'entreprise.

b) Phase du projet

Par définition, un projet correspond un ensemble d'activité organisée permettant d'arriver à un objectif défini et précis. (14) L'annexe 11 découpe le projet en deux grandes phases : la phase de validation et la phase opérationnelle.

b.1) Phase de validation

La validation doit couvrir le cycle de vie du système c'est-à-dire la phase de choix du système, la phase de mise en œuvre, la phase d'exploitation et la phase de retraitement. L'objectif est de s'assurer que le système développé n'altèrera pas la qualité du produit. Cette partie de l'annexe 11 rappelle les grandes lignes de l'annexe 15 qui sera présentée dans la partie 3 de cette thèse.

Les points clefs dans la phase de validation sont les suivants :

- L'intégration des changements et des déviations observées durant la phase de validation devra être tracée dans les documents de validation.
- Une liste gérée devra décrire l'ensemble des systèmes exploités par l'entreprise. A chaque système devra être associé sa fonctionnalité (par exemple : logiciel X → gestion ressource humaine).
- L'importance des spécifications utilisateurs (ou URS User requirement specification)
- Les méthodes de tests et les scénarii utilisés doivent être démontrés par gestion du risque.

b.2) Phase opérationnelle

La phase opérationnelle correspond à la phase d'utilisation en routine du système informatisé. Cette partie présente les points de vigilance et les points de contrôle à mettre en place pour garantir la qualité, la sécurité et l'intégrité des données :

- La gestion des interfaces est un point critique dans la garantie du maintien de l'intégrité de la donnée. Comment s'assurer de la bonne transcription de l'information entre deux systèmes? L'annexe 11 indique que tout système ayant une interface avec un autre système, devra avoir des dispositifs de contrôles permettant de s'assurer de la cohérence de l'information et de la sécurité de la donnée. Les dispositifs de contrôles utilisés sont une gestion des profils et des droits d'accès associée à une démonstration de l'intégrité de la donnée en validation lors de la phase de déroulement des tests.

- Le contrôle d'exactitude : Le texte rappelle que toute entrée manuelle devra faire l'objet d'un contrôle additionnel pour s'assurer de son exactitude. Il s'agit par exemple de la mise en place de la double saisie ou d'un verrou informatisé validé. Le risque est critique en cas d'acquisition manuelle. Exemple, nous pouvons « taper » une date de fabrication erronée. Un verrou informatique sera mis en place interdisant l'entrée d'une date antérieure à la date du jour. En lien avec la maîrise du risque qualité, l'annexe rappelle la nécessité de réaliser une analyse de risque pour déterminer les points critiques du système. En effet seuls les points jugés critiques doivent faire l'objet d'une double vérification.

- Le stockage et l'archivage des données : le texte donne des directives concernant la gestion du stockage avec la mise en place de protection physique (gestion du contrôle d'accès) et électronique de la donnée. Une vérification périodique de l'état des données devra être procédurée et vérifiée à fréquence définie. Dans la logique de l'ICH Q10 « Management de la qualité » (15), la qualité de la donnée devra être garantie tout le long du cycle de vie du système. De ce fait, des tests de sauvegardes devront être mis en place. Enfin durant la phase de validation d'un système, un test doit être déroulé pour démontrer le respect de l'intégrité et l'exactitude des données

sauvegardées. Prenons le cas des dossiers de lot informatisés, il est obligatoire en cas de rappel ou d'incident de santé publique d'être en capacité de remonter aux données ayant permis de libérer le lot du médicament impacté.

- La gestion des sorties imprimés : ce paragraphe concerne essentiellement le laboratoire contrôle qualité qui génère la plus grande majorité des sorties imprimées. Ces documents devront être horodatés, visés et claires. Tout document dont une information a un impact sur les BPF, devra répondre à ce requis (cas des enregistrements servant à la libération du lot).

- La traçabilité des modifications : Il s'agit de l'audit Trail (ou Chemin d'audit). Les systèmes ayant un impact critique sur la qualité du produit devront avoir un audit Trail. Son objectif est de retracer la vie d'une action informatique. La revue de la traçabilité des modifications est obligatoire lors de la libération du lot. Cette action doit être documentée, visible et procédurée. Cette étape est très souvent revue en inspection.

- La maîtrise des changements et de la configuration : en lien avec le chapitre 1 des BPF « Système Qualité Pharmaceutique », tout changement planifié devra faire l'objet d'une évaluation prospective et d'une approbation avant mise en œuvre.

- L'évaluation périodique : le texte rappelle l'obligation de réaliser une revue du système de façon périodique au cours de son cycle de vie. Cette revue devra être procédurée et devra comporter : une revue du périmètre fonctionnel (le besoin peut évoluer tout le long du cycle de vie du système), les écarts et les incidents, les défauts de mises à jour, la performance, la fiabilité, la sécurité et l'état de validation. L'objectif final de cette évaluation est de statuer sur le maintien de l'état validé ou non du système considéré.

- La sécurité : Le niveau de sécurité mis en place devra être défini par une gestion du risque.

- La gestion des incidents : Dans une démarche qualité d'amélioration continue, tout incident observé devra être remonté pour évaluer l'impact sur le produit.

- La signature électronique : il ne s'agit pas d'une obligation réglementaire car la signature manuscrite est autorisée. La signature électronique doit répondre à certaines exigences pour être exploitées : avoir la même valeur qu'une signature papier. On doit avoir un lien permanent entre la signature et l'enregistrement, et avoir la date et l'heure à laquelle la signature a été exécutée. Il s'agit de ce type d'information que nous allons vérifier dans l'audit trail lors de la libération des lots.

- La libération du lot : il s'agit d'une étape critique du processus de fabrication d'un médicament. Une gestion d'accès devra être mise en place pour s'assurer que seules les personnes autorisées peuvent libérer des lots. Le système doit être capable d'enregistrer le visa et la date de libération du lot. Cette étape doit être réalisée par une signature électronique.

- La continuité opérationnelle : une marche dégradée doit être prévue en cas de panne du système.

En conclusion, l'annexe 11 des BPF nous apporte les moyens obligatoires, permettant de garantir la conformité réglementaire des systèmes informatisés, qui peuvent avoir un impact sur la qualité du produit, la maîtrise du processus ou l'assurance de la qualité. La bonne application de ce texte ne peut être entreprise qu'associée à celle de l'application de l'annexe 15 et des notes explicatives concernant l'intégrité des données. Ces textes seront expliqués dans la suite de cette thèse.

2) Les Bonnes Pratiques de Distribution française

Les Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain(BPD) constituent quant à elles, un référentiel dans la gestion de la chaine d'approvisionnement du médicament. Les bonnes pratiques de distribution ont été publiées en France en mai 2014. Dans ce texte, nous retrouvons des informations concernant les systèmes informatisés :

Chapitre	Requis règlementaire
3.1 Principe	Disposer de locaux, installation et équipements adaptés
3.3 Equipements	Conception, installation, entretien
3.3.1. Systèmes informatisés	Validation du système
	Description du système
	Interactions avec d'autres systèmes
	Habilitation du personnel
	Sécurisation des données
	Stockage des données et archivage
	Documentation et procédure de restauration des données
3.3.2. Qualification et validation	Qualification et validation des équipements par une approche documentée du risque
	Traçabilité de tous les changements
4.2 Documentation	Documentation sous format électronique
	Stockage et archivage

Tableau 1: Les systèmes informatisés dans les Bonnes Pratiques de Distribution de mai 2014 (16)

En conclusion, les systèmes informatisés sont réglementés à chaque étape du cycle de vie du médicament.

3) 21 CFR part 11: « Electronic Record; Electronic Signatures »

Les systèmes informatisés sont réglementés aux Etats unis par le 21 CFR part 11. (17), applicable aux industries pharmaceutiques, cosmétiques et agroalimentaires. Ce texte paru en 1997 et revu en avril 2016, accompagne les industriels dans l'utilisation d'outils modernes compatibles avec les requis de la FDA. Ce CFR constitue l'un des premiers textes au niveau mondial sur les systèmes informatisés. La mise en application du 21 CFR part 11 a posé de grandes difficultés aux industriels. La publication en 1997 indiquait que tous les systèmes informatisés et les données électroniques devaient répondre à ce texte. En conséquent les industriels ont dû mettre en œuvre des moyens financiers, humains et organisationnels non négligeables. De très nombreuses controverses ont éclaté au début des années 2000 mettant en avant :

- Un effort important et onéreux pour une mise en conformité réglementaire
- Une difficulté de compréhension du texte réglementaire : entre 1997 et 2000, 15 Warning Letters ont été publiées par la FDA
- La difficulté de mettre en conformité les anciens documents en version papier

De ce fait de nombreux guides ont vu le jour dans l'objectif d'accompagner les industriels dans l'application de ce texte. Finalement il a été revu dans les années 2003. Le requis de conformité pour les systèmes opérationnels avant 1997 n'étant plus nécessaire.

Le 21 CFR part 11 définit les critères selon lesquels les données électroniques seront considérées comme équivalentes aux données manuscrites. En effet, tout système qui utilise des données électroniques (dossiers, signatures) doit être validé pour s'assurer de l'authenticité, de l'intégrité et de la confidentialité de l'enregistrement.

Ce texte est composé de trois parties : Clauses générales, les enregistrements électroniques, les signatures électroniques.

a) L'enregistrement électronique

Selon le 21 CFR, les enregistrements électroniques doivent être équivalents aux enregistrements papiers. La différence majeure entre ces deux enregistrements est la gestion de la modification. En effet, la modification d'un enregistrement papier sera immédiatement visible. De ce fait, le 21 CFR donne des moyens à appliquer pour garantir cette équivalence et la confiance:

- La validation et le maintien de l'état de validation du système
- La gestion des copies
- La mise en place d'une gestion de sécurisation du système
- La qualification du personnel
- La mise en place d'un audit trail
- La documentation du système

Le texte distingue deux types de systèmes informatisés :

- Les systèmes clos dans lesquels l'accès est contrôlé par des personnes responsables du contenu des enregistrements présents.
- Les systèmes ouverts dans lesquels l'accès n'est pas contrôlé par des personnes responsables du contenu des enregistrements électroniques qui sont sur leurs systèmes.

Le 21 CFR exige la même exigence pour ces deux types de systèmes.

Dans ce chapitre, on retrouve la notion de lien entre la signature électronique et l'enregistrement informatisé. En effet, le système doit garantir l'authenticité et l'intégrité de ce lien.

b) La signature électronique

Toujours dans le but de garantir une équivalence entre la signature électronique et la signature manuscrite, le 21 CFR attend de la signature électronique les points suivants :

- Une unicité de la signature électronique : par sa composition, par ses caractéristiques biométriques.
- La signature ne doit jamais être réutilisée ou réattribuée.

- La FDA doit être informée de la certification de la personne réalisant la signature électronique.

Des contrôles doivent être mis en place dans le but de maintenir la signature électronique. On peut citer l'unicité du couple identification/mot de passe, des tests à validation, des gestions lors des déconnexions.

En conclusion, nous pouvons voir des points communs entre la réglementation américaine et européenne dont la validation des systèmes informatisés et le respect de l'intégrité des données. Cependant il existe des différences (voir en annexe 1 : Tableau de comparaison de l'annexe 11 des BPF et le 21 CFR part 11). Notamment l'utilisation de la signature et de l'enregistrement électronique sont obligatoires sur le sol américain et conseillés sur le sol européen. Le texte Américain étant plus mature que celui Européen nous pouvons nous questionner sur une harmonisation de ces textes de lois dans un futur proche, en lien avec la reconnaissance mutuelle signée en 2016.

4) L'intégrité des données

Bien que ce sujet ne soit pas récent, les autorités se focalisent sur ce thème à la suite de l'augmentation récurrente des non-respects des Bonnes Pratiques de Fabrication sur le sujet de l'intégrité des données. 5 notes explicatives ont été publiées entre 2015 et 2016 : (Annexe 2 : Violations concernant le sujet de l'intégrité des données observées par les autorités compétentes).

- MHRA: "MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry Mars 2015.
- FDA: "Data Integrity and Compliance with CGMP Guidance for Industry". Avril 2016.
- PIC/S: "Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments".Août 2016.
- OMS: "Guidance and good data and record management". Septembre 2015.
- EMA: "EMA'S Guidance on Data Integrity". Août 2016.

Deux scandales ont éclaté (18):

- Affaire Ranbaxy de 2006 à 2015 : Le laboratoire Indien a réalisé de fausses déclarations auprès de la FDA dans le but de gagner du temps sur le marché

des génériques. Les falsifications concernent des données critiques des études de bioéquivalence dont la définition du temps de ½ vie. Une accusation criminelle associée à 500 millions d'amende a été attribuée à Ranbaxy.

- Affaire GVK Biosciences de 2015 : Suspension de commercialisation de 700 produits d'essais cliniques menés sur le site Indien. Il s'agit d'essais pour l'obtention d'AMM dans l'union européenne. La non-conformité observée est une manipulation des données d'électrocardiogramme. L'OMS précise qu'il n'y a pas d'impact pour la sécurité des patients. (19)

L'intégrité des données est un concept fondamental dans la gestion du système qualité pharmaceutique : « L'intégrité des données est la précision et la cohérence des données stockées, indiquées par l'absence de toute modification des données entre deux mises à jour d'un enregistrement. L'intégrité des données est imposée au sein d'un système dès son stade de conception par l'utilisation de règles et de procédures standard, et est maintenue grâce aux routines de vérification et de validation des erreurs » (Extrait de la FDA). (20)

L'intégrité des données correspond à la mise en place de mesures garantissant que les données critiques restent complètes, exactes et cohérentes tout le long de leur cycle de vie. Ces mesures s'appliquent aussi bien aux données électroniques et métadonnées qu'aux supports papiers. Un défaut de maitrise de l'intégrité de donnée se traduit par une faille dans le système global de la qualité.

La principale attente des autorités face à cette thématique est le respect du principe de l'ALCOA décrit ci-dessous. Dans les BPF partie I et partie II, ce principe est défini dans les chapitres suivants :

- Chapitre 4 (BPF partie I) : Documentation
- Chapitre 6 (BPF partie I) : Contrôle qualité
- Chapitre 5 (BPF partie II) : Production (équipement, système informatisé)
- Chapitre 6 (BPF partie II) : Documentation et enregistrement
- Annexe 11 : Systèmes informatisés

Attributs	Requis	Exemple de moyens de contrôles	Chapitres 4 et 5 des BPF part I	Chapitres 5 et 6 des BPF part II	Chapitre de l'annexe 11 associé
A: Attribuable	Possibilité d'identifier l'individu ou le système qui a généré ou modifiée la donnée, ou traite l'activité	Identifiant informatique Signature manuscrite	[4.20 ; c et f], [4.21 c et i], [4.29 g et e]	[6.14], [6.18], [6.52]	[2], [12.4], [15]
L : Lisible	Possibilité de lire ou d'interpréter la donnée après son enregistrement	Bonnes pratiques documentaires Contrôles sur les modifications Audit Trail,Logbook Archivage	[4.1], [4.2], [4.7], [4.8], [4.9], [4.10],	[5.43], [6.1], [6.14], [6.15], [6.50]	[7.1], [9], [10], [17]
C : Contemporaine	La donnée est enregistrée au moment où elle est générée, ou au plus près de l'évènement générateur.	Enregistrement sur le support définitif Horodatage	[4.8]	[6.14]	[12.4], [14]
O : Originale	Conservation de la donnée dans son état original ou en « copie certifiée »	Conservation des données et métadonnées dans leur statut initial Système de sauvegarde	[4.9], [4.27] Paragraphe « enregistrement »	[6.14], [6.15], [6.16]	[8.2], [9]
A : Exacte	La donnée reflète exactement l'activité ou la mesure effectuée. La donnée est vérifiée si nécessaire, les modifications sont expliquées	Calibration Contrôle et Revue des données	[4.1], [6.17],	[5.40], [5.45], [6.6]	[Principe],[5], [6], [10], [11]

Tableau 2: Le principe de l'ALCOA selon Cros et Pelletier en décembre 2016 (21)

Ce principe démontre que la donnée a été correctement documentée et qu'elle peut être exploitée dans la prise d'une décision pharmaceutique. L'ALCOA doit être démontré à chaque étape du cycle de vie de la donnée (création, modification, stockage, transfert et archivage).

Tous enregistrements critiques doivent être identifiés et compris de façon à détecter toute altération. Une revue de ces enregistrements doit être réalisée.

Le challenge des autorités est conséquent. Les causes racines émises par la FDA concernant les dérives relatives à l'intégrité des données sont : une pression liée à la concurrence du marché, un défaut de connaissance ou de capacité et des processus ou des technologies inadéquats. Les industriels ont répondu aux écarts observés en inspection avec la mise en place de nombreux CAPA (actions correctives et préventives) :

- Amélioration des technologies exploitées
- Changements dans la main-d'œuvre et la gestion
- Investissement financier important

Dans le cadre de cette thèse, nous allons analyser le texte publié par l'EMA en août 2016 (22). Ce texte a été rédigé conjointement au texte publié par le PIC/S « Data Integrity and Compliance with CGMP Guidance for industry » (Draft en date d'avril 2016). L'EMA se focalise sur les données électroniques issues des systèmes informatisés. En effet un système informatisé doit garantir la qualité du produit, la sécurité du patient et l'intégrité des données.

L'EMA n'oblige pas la mise en place d'une procédure spécifique concernant la gestion de l'intégrité des données. L'autorité attend que les industriels mettent en place des mesures en fonction de l'impact de la donnée :

- Sur quelle décision la donnée a-t-elle un impact ?
- Quel est l'impact de la donnée sur la sécurité ou la qualité du produit ?

Cette analyse doit être réalisée tout le long du cycle de vie de la donnée (« Life Cycle Data »). L'industriel doit comprendre chaque étape du cycle car la criticité et l'impact d'une donnée peuvent évoluer selon l'étape du cycle. Cette évaluation est d'autant plus importante que la donnée est exploitée dans une décision pharmaceutique.

L'EMA rappelle aux industriels que les données issues d'un système électronique sont considérées comme l'enregistrement original. Elles doivent d'autre part être examinées et évaluées avant la libération d'un lot ou avant l'approbation d'une activité liée aux BPF. L'ensemble des données ne doit pas être revu (seulement celles évaluées comme ayant un impact sur la qualité).

La gestion de l'intégrité des données ne doit pas se limiter aux périmètres de l'industriel. Elle doit s'étendre aux activités externalisées. Le donneur d'ordre est dans l'obligation de réaliser une vérification du maintien de l'intégrité des données chez son prestataire. En plus de l'intégration des activités externalisées, l'EMA indique que l'intégrité des données s'applique tout le long de la chaine de distribution du médicament. Des contrats devront être établis entre les différents intervenants de la chaine du médicament.

La garantie de la réussite du maintien de l'intégrité des données est un élément clef. Elle doit être assurée par la direction qui doit s'engager à allouer les ressources nécessaires proportionnellement aux risques encourus pour la qualité du produit.

5) Conclusion

L'environnement réglementaire autour des systèmes informatisés est complexe et en perpétuelle évolution. De nombreux points communs entre ces textes réglementaires permettent de mettre en évidence des points critiques dans la maitrise du système informatisé:

- La traçabilité du cycle de vie du système dans les étapes de validation
- La gestion des tiers
- L'intégration de gestion du risque qualité
- L'importance de la gestion de projet dès le début des étapes de validation
- L'intégrité de la donnée

Les difficultés rencontrées sur la mise en application des textes réglementaires et notamment des règles de l'intégrité des données vont conduire à une prochaine revue potentielle des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Durant la troisième partie de cette thèse, nous allons appréhender la validation du système d'information par la maitrise du risque tout en y intégrant les nouvelles exigences réglementaires.

Partie 3 : **La validation d'un système** informatisé basée sur **l'**approche de gestion du risque

1) Généralité et historique de la validation des systèmes informatisés

Le concept de validation informatique est né aux Etats-Unis dans les années 1970-1985. C'est la Food Drug and Administration qui publia le premier document officiel décrivant la notion de validation. Depuis ces années, l'utilisation des systèmes informatisés sur les sites industriels n'a fait que progresser. L'augmentation de l'automatisation des lignes de production, de conditionnement ou encore la gestion de la Supply Chain informatisé a rendu nécessaire la mise en place de contrôles de ces systèmes. La FDA s'inquiétant de l'utilisation de logiciels non validés, publia un guide d'inspection des systèmes informatisés « Guide to inspection of competurized systems in drug processing ». Dans les années 1990 aux Royaume-Unis, se créa un comité de validation, actuellement jugé comme comité de référence qui publia le GAMP : Good Automated Manufacturing Practice). En France, il faudra attendre les années 2000 pour voir apparaitre la notion de validation informatique dans les BPF. (Annexe 15 : Validation et Qualification).

Comme expliqué dans la partie 2 de cette thèse, la validation des systèmes informatisés est au cœur de tous les textes réglementaires et guides. Il s'agit d'une obligation réglementaire qui participe à l'obtention des 3 critères : qualité, efficacité et sécurité d'un médicament. La validation fait partie intégrante de l'assurance qualité. La fabrication d'un médicament ne peut être envisagée sans avoir l'assurance que les outils, les procédés utilisés soient conformes à l'attendu. De plus, la validation est un véritable intérêt pour l'industriel. La fiabilisation et l'amélioration de ses connaissances sur les systèmes lui permettent d'améliorer la qualité, le rendement tout en limitant les coûts de développement et de fabrication du médicament.

Dans un premier temps, il est nécessaire de comprendre et de connaitre la différence entre les termes validation et qualification :

- La qualification est la preuve documentée qu'un équipement, une installation ou un système soit adapté pour une utilisation prévue.

- La validation est la preuve documentée que la façon dont l'équipement, l'installation ou le système utilisé entraînera un produit répondant à ses spécifications prédéterminées et à ses attributs de qualité.

Par conséquent nous qualifions l'équipement mais validons son environnement. Selon la définition du système informatisé du PIC/S, le matériel et le logiciel sont qualifiés alors que l'environnement du système c'est-à-dire l'équipement, les utilisateurs et les procédures associées sont validés. Dans cette thèse nous allons réaliser un focus sur la qualification de l'infrastructure informatique, la validation et le maintien de l'état validé du système.

L'objectif final de la validation est de protéger la santé humaine du patient mais aussi le personnel du site industriel. On peut citer le cas de la libération de lot non conforme causée par un défaut du verrou informatique (passage d'un statut refusé à activé sans contrôle). Par exemple, la validation informatique permet de garantir une sécurité à l'industriel en cas de rappel de lot. On peut citer l'affaire du Zolpidem/Furosémide. L'industriel TEVA avait pu démontrer sa non-responsabilité dans cette affaire grâce à ces systèmes informatiques validés. (23)

2) Est-ce que tous les systèmes informatisés doivent être validés ?

Comme expliqué dans la partie 2 de cette thèse, les textes réglementaires donnent un champ d'application à la validation des systèmes informatisés :

Annexe 11 Systèmes informatisés ayant un impact potentiel sur la qualité du produit	21 CFR Part 11 Enregistrements électroniques et signatures électroniques dans toutes les activités réglementées par la FDA

Tableau 3: Champs d'application de la réglementation des systèmes informatisés

Le guide du PIC/S aide les industriels à classer leurs systèmes informatisés pour déterminer s'ils appartiennent ou non à la classification GxP. On considère que le système est GxP s'il répond à un des critères suivants (24) :

- Qualité : est-ce que le système effectue un contrôle sur l'activité de fabrication ?
- Sécurité : est- que le système effectue la libération des lots ?
- Réglementaire : est-ce que le système traite des informations réglementaires ?
- Support à un système Gxp : est-ce que le système réalise des formations ?

Par conséquent tous les systèmes informatisés ne doivent pas être validés, seulement ceux entrant dans le champ d'application des textes réglementaires sous la classification GxP.

3) Quels sont les référentiels applicables à la validation des systèmes informatisés ?

L'annexe 11 définie les attentes des autorités françaises sur la gestion des systèmes informatisés pour garantir la qualité du produit, la sécurité du patient et l'intégrité des données. La stratégie de qualification-validation des systèmes informatisés est définie dans l'annexe 15 « Qualification et Validation » (10). Ce texte constitue le référentiel opposable. En parallèle de cette annexe, des guides non opposables sont publiées dans l'objectif de soutenir les industriels dans les démarches de qualification-validation des systèmes informatisés.

3.1) Annexe 15 : Qualification et Validation

L'annexe 15 décrit les principes de qualification et de validation s'appliquant aux équipements, procédés, systèmes utilisés exploités dans la fabrication d'un médicament. Dans cette nouvelle version, la validation des systèmes informatisés est intégrée dès la partie introduction

La dernière révision de l'annexe n° 15 des BPF européennes date d'octobre 2015. Le besoin de révision est lié à l'évolution des textes réglementaires et à la nécessité d'intégrer la philosophie des ICH Q8 (25), ICH Q9 (26), ICH Q10. En France, la ligne directrice n°15 a été remplacée par l'annexe n°15 lors de la dernière version des BPF publiés en août 2017.

La nouvelle version du texte intègre les notions suivantes :

- La notion du cycle de vie de l'installation
- La valorisation des tests d'acceptation en usine et des tests d'acceptation sur site.
- La requalification lors d'une qualification ou d'une validation
- L'approche gestion du risque doit être documentée
- L'intégrité des données via la mise en place d'une vérification de l'authenticité des données exploitées

a) Plan directeur de validation (PDV)

Il s'agit d'un document qui permet de planifier, d'organiser et de spécifier une validation. Le PDV constitue le document chapeau de la qualification et de la validation. Le personnel intervenant dans la rédaction du plan directeur de validation doit être formé et habilité.

L'annexe 15 définie les attentes relatives à la rédaction de ce document qualité. Les informations suivantes doivent y figurer :

- La politique de validation
- La structure organisationnelle avec les rôles et les responsabilités
- Le bilan des installations, des systèmes à valider
- La gestion des changements et des incidents
- Les critères d'acceptation
- Les références de documents existants

- La stratégie de validation ou de revalidation

Ce document doit être clair, précis et concis. Il s'agit du document de référence, disponible en cas d'inspection réglementaire ou d'audit.

Les étapes de qualification et de validation doivent être appréhendées sous la forme de gestion de projet, basées sur une approche de gestion du risque. Enfin, le texte rappelle l'importance de garantir l'intégrité des données obtenues au cours du projet.

b) La gestion documentaire

La documentation doit être revue et approuvée par l'unité qualité. La hiérarchie documentaire et les liens entre les divers documents doivent être clairement identifiés dans une procédure pour limiter les risques d'erreur et de confusion.

Les nouveautés par rapport à la précédente version sont :

- Il est autorisé de réaliser la QO avant finition de la QI s'il a été démontré et tracé que les critères d'acceptation non atteints ou les déviations non clôturés n'induisent pas de risque qualité. Ainsi il est possible de fusionner la documentation de qualification d'installation et d'opérationnelle.
- La possibilité de réaliser la rédaction des documents de qualification par une tierce personne (prestataire, fournisseur)
- Les protocoles de validation doivent intégrer les attributs qualité, les paramètres critiques et les critères d'acceptation associés.

c) Les étapes de qualification d'un matériel, d'un équipement ou d'un système.

La qualification permet d'assurer avec un haut degré d'assurance via une preuve documentée que l'équipement considéré fonctionne pour l'utilisation spécifique recherchée selon des critères d'acceptions définies à l'avance et cela de manière documentée.

La qualification permet d'apporter de la confiance, une meilleure connaissance de l'équipement, une réduction des coûts et une maitrise de la maintenance préventive. La qualification permet de s'assurer de la conformité réglementaire.

Les grandes étapes à réaliser durant une qualification d'un système sont détaillés dans cette annexe 15:

- La rédaction du cahier des Charges de l'utilisateur : Ce chapitre n'existait pas dans la précédente version. Il s'agit d'un document qui décrit les besoins de l'utilisateur, les attentes du système. Il sera le point de référence tout le long du cycle de validation.

- La qualification de Conception : Durant cette étape, la conformité au BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences définies dans le cahier des charges seront vérifiées notamment le design du système c'est-à-dire l'adéquation plan/ local ; plan/utilisation. L'installation du système ne pourra être réalisée que dès la démonstration de la conformité du système avec le cahier des charges.

- Les TAU et les TAS : Dans le cas de nouvelle technologie ou d'équipement important, l'industriel peut décider de réaliser des tests fournisseurs. Il s'agit soit de tests réalisés chez le fournisseur (TAU Test d'acceptation en usine) soit de tests réalisés directement sur le site de production (TAS Test d'acceptation sur site). La précédente version ne prévoyait pas la possibilité de réaliser une TAU Selon la stratégie de qualification définie, les tests TAU et TAS peuvent être valorisés et non répétés en phase de QI/QO.

- La qualification d'installation : Cette phase correspond à la vérification documentée que les installations, les systèmes tels qu'ils ont été installés ou modifiés soient conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant. La QI se réalise sur le site industriel avec un système à l'arrêt.

- La qualification opérationnelle : Dans le cas d'équipements-système complexe, la nouvelle version autorise la réalisation en parallèle des tests de QI/QO. Cette phase correspond à la vérification documentée que les installations, système fonctionnent comme attendus sur l'ensemble de la gamme d'exploitation. La QO doit démontrer le bon fonctionnement des paramètres critiques du système. A la fin de cette étape, la formation du personnel et la rédaction des

procédures standards de fonctionnement et de maintenance préventive doivent être finalisées.

- La qualification de performance : La QP doit être réalisée dès lors que les étapes de QI/QO sont terminées. Cependant l'annexe prévoit la possibilité de réaliser ces trois étapes en parallèle. Cette étape correspond à la vérification documentée que les installations, systèmes tels qu'ils ont été définis sont en capacité de fonctionner de manière efficace et reproductible sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

- La requalification : Une Qualification périodique doit être déterminée. L'objectif est de démontrer que le système n'a pas dérivé durant son utilisation de routine. Cette étape dans le cycle de vie du système est une étape clé car elle démontre l'assurance du bon fonctionnement du système par rapport au besoin. Des changements peuvent être prévus par rapport à la qualification d'origine si cela est évalué selon le processus de demande de changement.

d) La validation du système

La validation des systèmes informatisés doit suivre les requis de l'annexe 11, expliqués dans la partie 2 de cette thèse.

Cette étape consiste à vérifier que le système exploité garantit la sécurité du patient, la qualité du produit et l'intégrité des données.

e) Contrôle des changements

Le système informatisé n'est pas statique et est destiné à évoluer dans le temps en raison de contraintes techniques, réglementaires ou pour s'adapter aux besoins des utilisateurs.

Chaque changement peut avoir un impact potentiel sur l'état de qualification-validation d'un système. De ce fait, chaque changement doit être tracé et enregistré. Ces évènements devront être évalués tout le long du cycle de vie du système.

Après approbation par l'unité qualité et la mise en application du changement, un contrôle d'efficacité devra être mis en place pour s'assurer du maintien de l'état validé du système.

En conclusion, l'annexe 15 des BPF associé à l'annexe 11, nous apportent les éléments clefs nécessaires à la réalisation d'une validation d'un système informatisé. Les textes imposent la mise en place d'une stratégie globale de validation mais laisse à l'industriel la liberté dans la réalisation. Cependant cette liberté peut vite évoluer en contraintes. Une mauvaise stratégie de validation peut induire des coûts de non qualité et une perte dans le projet. Pour pallier cette possibilité, une institution a proposé une méthodologie de validation basée sur une approche de gestion du risque : le GAMP.

3.2) GAMP 5 : Good Automated Manufacturing Practice version 5

Le GAMP est un guide publié par l'ISPE (Société Internationale de Génie Pharmaceutique). Celle-ci est une association qui prone le progrès scientifique, technique et réglementaire tout au long du cycle de vie du produit pharmaceutique et qui publie des textes qui n'ont aucune obligation réglementaire. (27)

La version n°5 publiée en 2008 est basée sur une approche de gestion du risque en intégrant la philosphie des guidelines ICH. Ce guide propose des solutions en lien avec les exigences réglementaires applicables aux industries pharmaceutiques et aux industries des dispositifs médicaux. Le guide traite les systèmes automatisés, les systèmes informatisés, les infrastructures supportant les systèmes automatisés et informatisés.

Le modèle de cycle en V (ci-dessous) défini par le GAMP 5 permet de structurer l'activité complexe de validation des systèmes informatisés. La partie gauche du cycle correspond à la définition en détail du projet : définition du cahier des charges et exécution de la qualification de conception. La pointe du V représente l'étape d'éxécution : assemblage du système informatisé sur le site. La partie droite du cycle définit les essais de qualification déroulés lors des phases de QI/QO/QP.

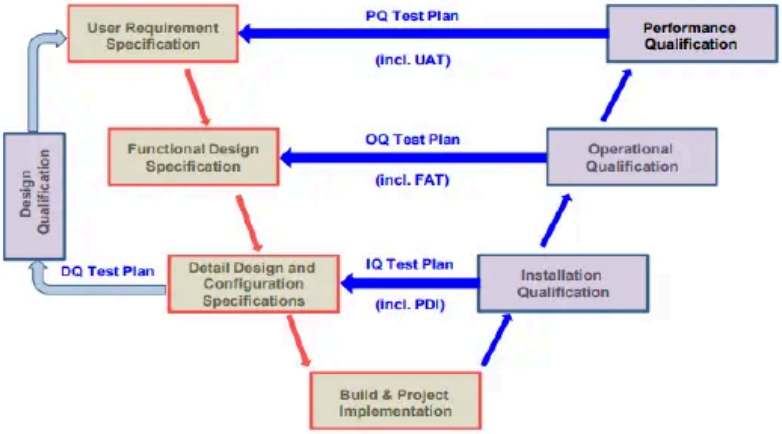


Figure 5: Cycle en V du GAMP 5 (28)

Les objectifs du guide sont les suivants :

- Être un facteur d'harmonisation entre les différentes réglementations sur la validation des systèmes sans créer de frein à l'innovation industrielle et en mettant en première priorité la protection de la santé du patient.

- Proposer une approche possible, robuste et économiquement efficace du cycle de validation. Le guide GAMP donne une stratégie de validation en fonction du type de logiciel défini GxP. Nous décrirons cette classification dans le paragraphe suivant.

- Limiter les redondances des tests de QI/QO en intégrant les connaissances acquises du processus (QbD, CQA).

- Définir la documentation et les tests de validation

- Proposer une gestion des fournisseurs des systèmes informatisés

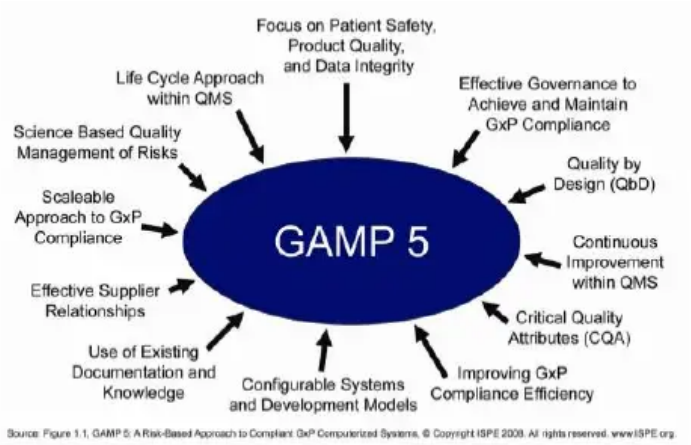


Figure 6: Objectifs du GAMP version 5 en 2008 (29)

En conclusion ce guide propose une stratégie de validation permettant à l'industriel d'anticiper les risques liés à l'activité de validation. Il apporte une vision évolutive du cycle de développement permettant de limiter les problèmes d'enchainement en phase de vérification lors des QI-QO-QP.

4) La v**alidation par l'approche du risque**

Comme expliqué précédemment, tous les textes réglementaires et les guides nous donnent une stratégie de validation définie par le risque. Mais qu'est-ce que le risque et comment le maitriser ?

On entend par risque « la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité » (26)

La mise en œuvre de la gestion du risque permet : d'identifier, par une approche structurée et rigoureuse, les caractéristiques ayant un impact sur la qualité du médicament ; d'identifier les points faibles d'un procédé ; de bien connaître les produits et les processus et ainsi de réduire le(s) risque(s) qualité ; de diminuer la probabilité d'occurrence et/ou la sévérité d'un risque et ainsi améliorer la qualité du produit et d'avoir un système sous contrôle. Ce principe de gestion du risque est défini dans la partie III des BPF. L'objectif est d'intégrer dans le cycle de vie du médicament une approche systématique et proactive du risque.

L'ICH Q9 (annexe 3 : ICQ 9 Management du risque qualité ») repose sur deux piliers:

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients.

- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

La validation des systèmes informatisés est un processus lourd. Pour répondre aux exigences réglementaires, il faut établir une stratégie de validation sur la base d'une analyse de risque. L'objectif est de limiter l'effort aux paramètres déterminés critiques du système.

En lien avec l'ICH Q9, le GAMP 5 fournit une méthodologie permettant d'apprécier, d'évaluer et de maitriser les risques lors de la validation d'un système informatisé (annexe 4 : Stratégie de validation par le risque selon le GAMP 5). Il utilise un outil d'analyse de risque: l'AMDEC Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité.

Etape n°1 : Initiation du process de management du risque et détermination du caractère GxP du système.

Après avoir déterminé les responsabilités des personnes intervenant dans la validation, l'industriel doit débuter par réaliser une liste des systèmes à valider.

A) Evaluer la classification GxP

Comme expliqué précédemment, la validation des systèmes informatisés ne concerne uniquement que les systèmes classés GxP. De ce fait, nous devons déterminer les enregistrements ayant une incidence réglementaire. Voici un exemple de question à se poser :

N°	Question	Réponse	Commentaire
1	**Est ce que le système effectue un contrôle sur une opération de production ou de conditionnement ?**		
1,01	Est ce que le système accomplit des calculs à partir de paramètres critiques ou pouvant influencer un paramètre critique utilisés dans le process de fabrication tels que des temps de mélange, de chauffage/refroidissement ou des mesures de débits etc.…?		
1,02	Est ce que le système accomplit des calculs qui peuvent affecter la nomenclature (liste des ingrédients d'un composant ou de produit pharmaceutique?		
1,03	Est ce que le système communique avec des entrées/sorties (pouvant être d'autres systèmes) qui permettent de déterminer les paramètres critiques d'un composant ou d'un produit pharmaceutique?		
1,04	Est ce que le système stocke des alarmes, des événements ou des transactions provenant de la fabrication ou du conditionnement de composant ou de produit pharmaceutique?		
1,05	Est ce que le système stocke des données de fabrication ou de conditionnement (type dossier de lot) d'un composant ou d'un produit pharmaceutique? (par exemple la quantité de matière première ajoutée, le temps mélange, les profils de température, les équipements utilisés etc.) ?		
1,06	Est ce que le système peut affecter quelque chose qui permet d'identifier un composant ou un produit pharmaceutique? (ex étiquette imprimée) ?		

Tableau 4: Questions aidant à la classification GxP selon Nathalie (24)

Des groupes de systèmes peuvent être crées en fonction des réponses aux questions. L'objectif est de gagner en temps lors de la validation en évaluant en même temps les enregistrements d'un même groupe.

B) Evaluer la classification du logiciel

A côté du risque réglementaire, il existe le risque logiciel. De ce fait, Le GAMP 5 classe en 4 catégories les logiciels exploités dans les systèmes informatisés.

Catégorie 1 : Les systèmes d'exploitation : il s'agit de logiciel d'infrastructure. Ils servent à manager les ressources matérielles

Exemple : Système d'exploitation Linux, MacOS, Windows, Middleware, les outils logiciels d'infrastructures (Word, Excel).

Catégorie 2 : Obsolète depuis la version du GAMP 5

Catégorie 3 : Le progiciel standard non configuré. Il s'agit d'un logiciel non-configurable donc lors de la rédaction du cahier des charges, les critères devront être définis clairement.

Exemple : Instrument de laboratoire

Catégorie 4 : Le logiciel standard configurable. Il donne la possibilité du paramétrage. Les apports de fonction seront dépendants de l'interprétation de l'environnement de

l'entreprise. Il existe un risque lors de la configuration du logiciel. Il doit être traité comme un logiciel de catégorie 3 mais la configuration doit être traitée comme un logiciel de catégorie 5.

Exemple : ERP, LIMS

Catégorie 5 : Le logiciel personnalisé. Ces systèmes sont développés pour répondre aux besoins spécifiques de l'utilisateur et de la réglementation. Les activités de personnalisation doivent être réalisées de manière structurée.

Exemple : développement informatique

En fonction de la catégorie, le niveau d'effort dans le processus de validation sera différent. Plus la catégorie est élevée et plus le travail de validation et de la conformité réglementaire est complexe (Annexe 5 : Stratégie de validation en fonction de classe du logiciel selon le GAMP 5).

Etape n°2 : Identification de chaque fonction et évaluation de l'impact

Lorsque le système GxP et la classe du logiciel sont identifiés, nous allons réaliser une analyse de risque fonctionnelle. Par conséquent l'étude du risque va être réalisée par rapport à des fonctionnalités spécifiées. L'objectif est d'identifier les fonctionnalités à risque et d'orienter la stratégie de validation.

Les risques de dysfonctionnement d'un système informatisé peuvent se traduire par un risque fonctionnel, un risque réglementaire et un risque organisationnel. Cette étape doit être réalisée dès la rédaction du cahier des charges.

Nous allons prendre chaque fonction détaillée dans le cahier des charges, la documentation fournisseur. A chacune de ces fonctions, nous allons déterminer le mode de défaillance et l'impact associé.

Le mode de défaillance est la manière dont le système peut mal tourner. Celui-ci peut être déterminé par différents outils comme le 5M par exemple :

Matériel → défaut de configuration

Main d'œuvre → Défaut de formation

Milieu → Défaut de régulation de température

Méthode → Défaut de mise à jour des modes opératoires

Matière → Défaut de lisibilité de la donnée

Les causes de ces défaillances peuvent être multiples. On peut citer une altération d'un enregistrement suite à un virus, un acte de malveillance, une altération de la base de données.

Après détermination du mode de défaillance, nous devons évaluer son impact. Cette évaluation est basée sur l'impact de l'enregistrement sur la qualité du produit et sur le patient :

- Impact majeur : enregistrement ayant un impact direct sur la qualité et la santé du patient

Exemple : Changement de statut, Libération de matière première et produit fini.

- Impact mineur : enregistrement apportant une preuve de la conformité mais n'ayant aucune incidente sur la qualité et la santé du patient

Exemple : Donnée de maintenance préventive

- Impact faible : enregistrement n'ayant aucun impact sur la qualité et la santé du patient

Exemple : spécifications logicielles

L'objectif est d'obtenir une liste de fonctions à évaluer et à hiérarchiser. Pour limiter les efforts aux fonctions dites critiques, nous devons réaliser une pondération des critères d'évaluation du risque.

<u>Etape n°3 : Evaluer les risques</u>

L'étape suivante consiste à évaluer et à hiérarchiser les modes de défaillances et leurs causes. De ce fait, pour chaque élément, on définit le niveau de :

- Gravité : G, Evaluation de l'importance de l'effet/ Impact de la défaillance potentielle sur la santé du patient via un impact sur l'intégrité des données.

- Probabilité de l'apparition de l'événement : Fréquence F, Nombre de fois où une action se produit dans un temps donnée

- Probabilité de non- détection de l'évènement : D, Probabilité de non détection de la défaillance (panne par exemple)

Nous allons pouvoir calculer la criticité du risque qui correspond à : Criticité (C) = G X F. L'ajout du paramètre de détection permet de déterminer le niveau de priorité du risque.

L'objectif est de prioriser les défaillances et de déterminer les point critiques.

Des grilles de scores doivent être établies par des équipes multidisciplinaires pour être le plus objectif possible. Il s'agit d'une étape critique et difficile dans la mise en place d'une gestion du risque. La cotation doit être adaptée et représentative de l'entreprise. Car l'effort fourni doit être proportionnel au risque. Le GAMP 5 fournit deux grilles avec trois niveaux de classification :

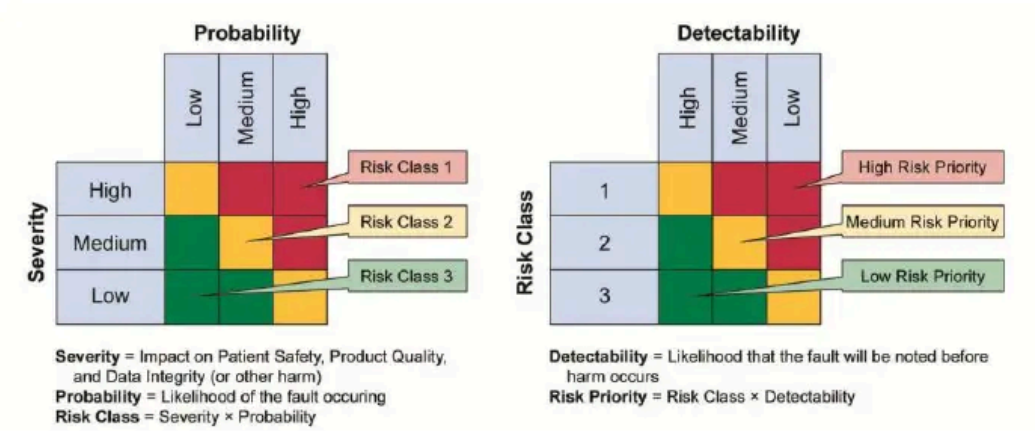


Figure 7: Classification selon GAMP5 en 2008 (27)

Etape n°4 : Maîtrise du risque

La maitrise du risque correspond à l'étape de réduction de ce dernier. Pour diminuer un risque, nous avons plusieurs armes :

- Diminuer la gravité du risque
- Diminuer la probabilité d'apparition
- Eliminer la cause
- Augmenter les moyens de détection

Le risque sera jugé acceptable dès lors qu'une action mise en place permettra de diminuer la criticité du risque. La détermination des actions sera réalisée en fonction de l'impact et de la priorité du risque.

Le vert correspond à un risque acceptable. Il n'est pas nécessaire de mettre en place d'actions.

L'orange correspond à un risque intermédiaire dont la mise en place d'actions sera définie lors du « brainstorming ».

Le rouge correspond à un risque non acceptable devant être maitrisé via la mise en place d'actions.

Les actions pouvant être proposées sont les suivantes : mise en place de profils utilisateurs, augmentation des audits internes.

Etape n°5 Revue des risques

La revue des risques doit être réalisée en parallèle de la validation du système. Cette étape est réalisée dans la revue de validation. L'objectif de cette étape est de s'assurer que les actions mises en place à l'étape n°4 ont permis de réduire le niveau du risque.

5) Conclusion

La validation des systèmes informatisés est à la fois une exigence réglementaire et à la fois une garantie de succès pour l'industriel. L'association à la gestion du risque permet de mieux appréhender et d'anticiper les défaillances du système considéré.

L'intégration de la notion du cycle de vie dans la dernière version de l'annexe 15 « Qualification et validation » d'août 2017 démontre l'importance du maintien à l'état validé d'un système. L'industriel ne peut pas se permettre de valider une seule fois son système. En effet un système est un élément dynamique, en perpétuelle évolution dans le temps. Il doit s'assurer de l'absence de dérive pour permettre la libération de produit à qualité attendue. Pour y arriver, il est obligatoire qu'il mette en place une revue périodique de son système ainsi qu'une maitrise des demandes de changement.

Dans les deux dernières parties de cette thèse, nous allons étudier comment mettre en place la revue périodique d'un système informatisé sous la forme d'une gestion de projet.

Partie 4 : La gestion de projet

Conformément aux BPF, la validation des systèmes informatisés doit être considérée comme un projet. Il est donc nécessaire de mettre en place une gestion de projet.

1) **Qu'est-ce qu'un projet** ?

Un projet est défini par « un processus unique qui consiste en un ensemble d'activités coordonnées et maîtrisées, comportant des dates de début et de fin, entrepris dans le but d'atteindre un objectif conforme à des exigences spécifiques, incluant des contraintes de délais, de coûts et de ressources ». (30)

Cette définition nous présente les caractéristiques essentielles d'un projet :

- L'unicité : un projet ne doit pas être une action répétitive comme une analyse de contrôle qualité. Il doit être innovant et unique. Exemple : Mise en place d'un projet de revalidation d'un système d'information suite à une mise à jour réglementaire.

- Un Objectif : Il doit être clair et précis. Les participants du projet doivent connaitre clairement la directive à suivre pour limiter les risques de retards. Il est important de se poser la question suivante : Quel besoin doit satisfaire le produit fini du projet ? La définition de l'objectif du projet devra tenir compte de l'environnement économique, technique et réglementaire. L'objectif doit être décidé de manière collective pour être accepté par tous. Il correspond à la donnée d'entrée d'un projet.

- Des ressources : humaines (personnes travaillant sur le projet, on parle souvent d'équipe projet), financières (budget alloué au déroulement du projet), matérielles (outils, équipements nécessaires).

- Une maîtrise et une intégration des risques : le projet doit être évalué et préparé pour être maitrisé tout le long de son déroulement.

- Un délai : un projet doit avoir des dates de début et de fin, par définition il est temporaire. Selon la nature de l'objectif fixé, la durée de réalisation peut être plus ou moins longue : Exemple : 2 ans dans le cas d'une validation d'un nouvelle ERP « Entreprise Ressource Planning » versus 2 mois pour valider une nouvelle fonctionnalité d'un logiciel existant et déjà validé.

- Des contraintes : délai/ Qualité/ Coûts

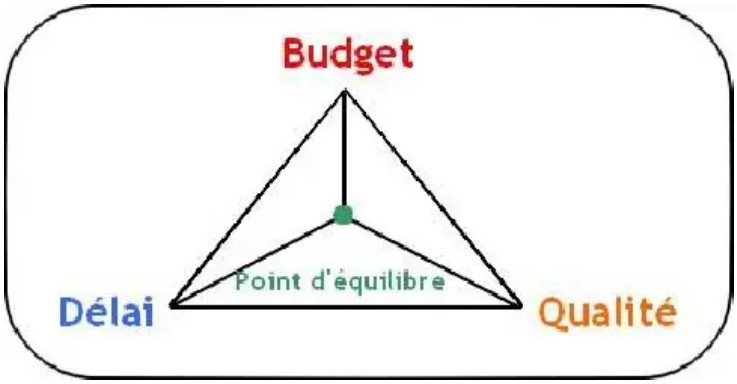


Figure 8:Le point d'équilibre des contraintes dans la gestion de projet (31)

Le point d'équilibre en théorie correspond au centre de gravité du triangle. C'est-à-dire lorsque les contraintes délai, coûts, qualité sont équivalentes. La réussite d'un projet est dépendante de cet équilibre. En effet ces trois paramètres sont interdépendants. Le déséquilibre d'un d'entre eux impacte immédiatement les autres.

2) Pourquoi entreprendre une démarche de type gestion de projet ?

L'intérêt d'un projet est de travailler en équipe et de partager les connaissances. En effet, il est difficile de tout gérer seul, est-on à l'abri d'oublier un élément ? Une vision faussée ? Une perte de vitesse ?

Un projet peut permettre d'innover dans un domaine, de moderniser une installation, d'améliorer la qualité globale.

« The Standish Group » entreprise internationale de conseil en recherche sur les systèmes informatisés, a publié un bilan de suivi des projets des industries développant des logiciels. Ce bilan est nommé le rapport chaos de 2015. Le rapport étudie environ 50 000 projets à travers le monde. Les résultats démontrent qu'il faut encore fournir des efforts pour atteindre des résultats satisfaisant dans un délai imparti.

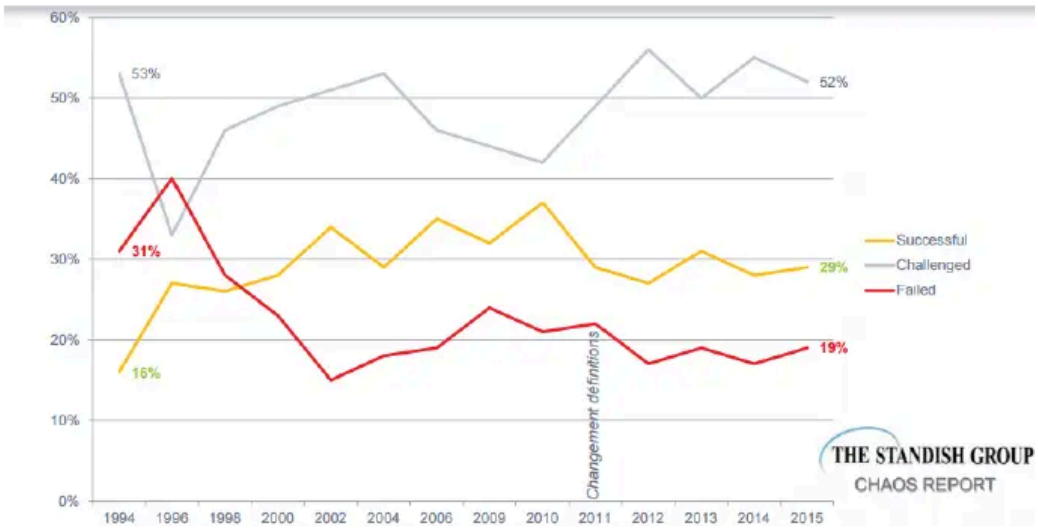


Figure 9: Etude de la réussite des projets en fonction de la durée initiale prévue selon la Standish Group en 2015 (32)

En effet, on observe que 2/3 des projets n'atteignent pas leurs objectifs. Par la suite, The Standish Group étudie la réussite des projets en fonction de leur taille.

CHAOS RESOLUTION BY PROJECT SIZE

	SUCCESSFUL	CHALLENGED	FAILED
Grand	2%	7%	17%
Large	6%	17%	24%
Medium	9%	26%	31%
Moderate	21%	32%	17%
Small	62%	16%	11%
TOTAL	100%	100%	100%

The resolution of all software projects by size from FY2011-2015 within

Tableau 5:Répartition de la réussite des projets en fonction de leurs tailles selon la Standish Group en 2015 (32)

Le rapport démontre une tendance au succès des projets de petites tailles. Ces chiffres font réfléchir et interrogent sur les conditions de réussite d'un projet. Pourquoi existe-t-il autant d'échec dans le déroulement d'un projet ?

« La standish Group » a mené une étude sur 21 ans (1994-2015) et a mis en avant des facteurs clefs pour la réussite d'un projet :

- Soutien de la direction
- Maturité émotionnelle
- Participation de l'utilisateur
- Objectifs clairs
- Qualification du chef de projet

Cette étude démontre que la composante humaine est primordiale dans la réussite d'un projet. Par conséquent, il est essentiel de réaliser du mangement projet dans les industries pharmaceutiques. L'AFNOR définit la gestion de projet comme : « l'ensemble des outils, techniques et méthodes qui permettent au chef de projet et à l'équipe plus ou moins nombreuse, qui lui est directement associée, de conduire, coordonner et harmoniser les diverses tâches exécutées dans le cadre du projet, afin qu'il satisfasse aux besoins explicites et implicites pour lesquels il a été entrepris. » (30)

L'objectif est d'améliorer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits tout en anticipant les étapes à suivre pour y arriver. Par exemple, la validation d'un système informatisé est complexe. Cela nécessite du temps, des connaissances, une organisation. La courbe de Midler démontre qu'au début d'un projet, les capacités d'action sont grandes mais les connaissances sont limitées. A contrario en fin de projet, les connaissances sont grandes mais le temps est très limité.

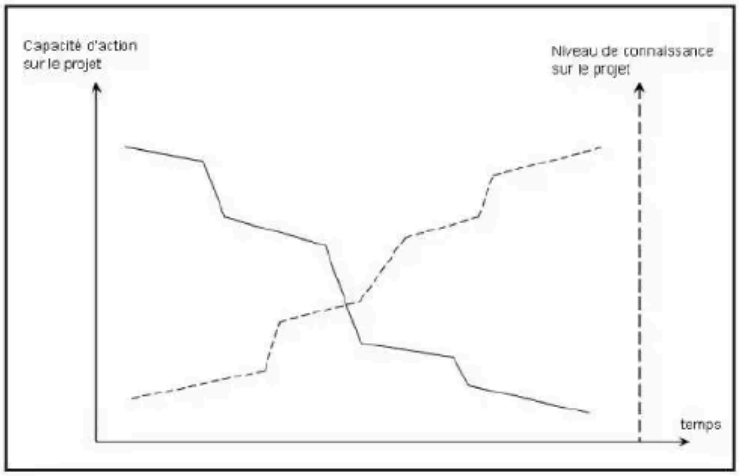


Figure 10: Courbe de Midler selon Christophe Midler. (33)

3) Les acteurs d'un projet

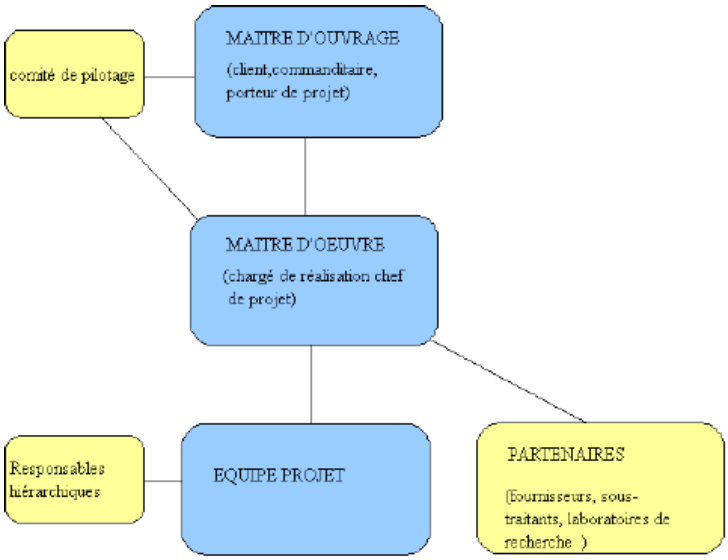


Figure 11: les acteurs d'un projet

Selon le type et la taille du projet, il existe la nécessité ou non de créer une équipe projet. Au sein de celle-ci chaque personne a un rôle défini et précis :

- Le maître d'ouvrage : il s'agit du client du projet : le donneur d'ordre. Il définit les besoins, les exigences. Exemple : les clients externes, les autorités compétentes, l'entreprise elle-même.

- Le comité de pilotage : il s'agit d'un groupe de personne choisie par le maître d'ouvrage qui ont un rôle de soutien et décisionnel au chef de projet.

- Le maître d'œuvre : il s'agit du réalisateur du projet. On l'appelle familièrement le chef projet. Il organise, planifie et suit le projet. Il est responsable des résultats du projet.

- L'équipe projet : Ce groupe est souvent défini par le maître d'œuvre. Cela correspond à la ressource humaine nécessaire au bon déroulement du projet.

- Les responsables hiérarchiques : Ces personnes sont les responsables directes des personnes intégrées dans l'équipe projet.

- Les partenaires : ils correspondent aux fournisseurs qui peuvent être appelés en cas de besoin dans la réalisation du projet.

4) Cycle de vie d'un projet

La vie d'un projet se découpe en plusieurs phases. Chaque phase doit être consécutive et obligatoire pour s'assurer du bon déroulement du projet. (34)

Les différentes étapes d'un projet peuvent être matérialisées sur la base du principe de la Roue de Deming. Entre chaque étape, un point de passage est obligatoire. Il s'agit du jalon, équivalent aux réunions « go-no go ».

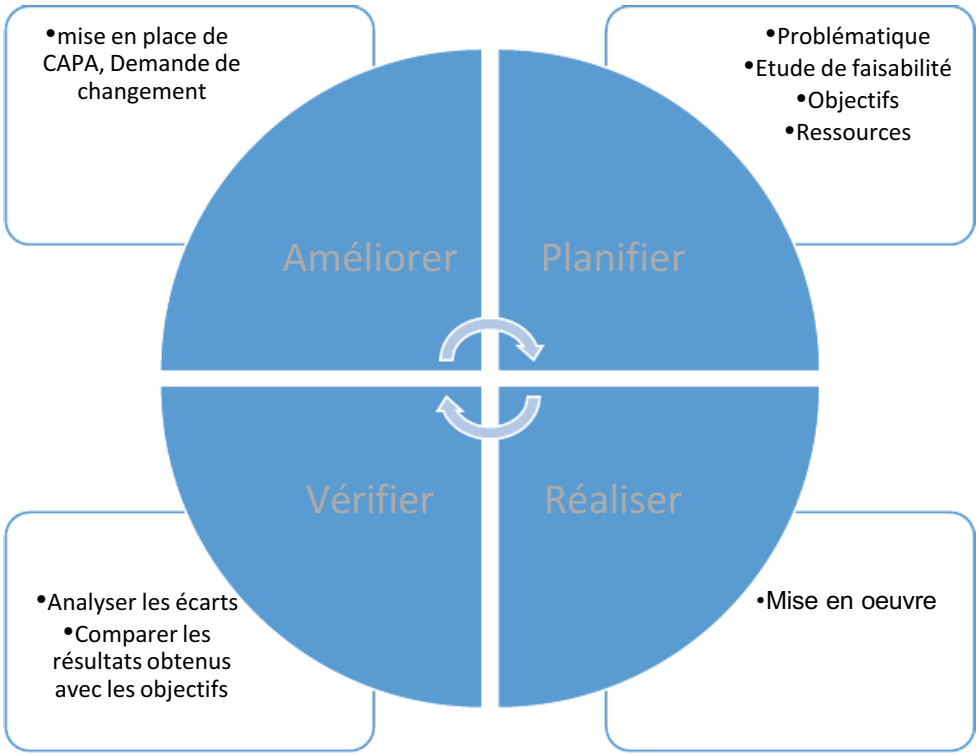


Figure 12: Cycle de vie d'un projet sur la base du PDCA

a) Planification du projet

La planification d'un projet implique de définir successivement :

a.1) La problématique projet :

Pour définir la problématique, la situation doit être analysée. Des méthodes sont utilisées :

➔ La méthode du QQOQCP :

L'objectif de la méthode est d'être exhaustif : l'utilisateur se pose 6 questions lui permettant de ne pas oublier une partie de l'analyse de la situation :

- Quoi ? Nature du problème, quel est le sujet ?
- Qui ? Acteurs concernés, qui a détecté ?
- Où ? Lieu et périmètre, où cela se passe-t-il ?
- Quand ? Notion de temps, quand cela s'est-il passé ?
- Comment ? De quelle manière cela se produit-il ?
- Pourquoi ? Dans quel but ?

➔ La méthode Ishikawa ou de causes-effets : cette méthode doit être réalisée en groupe. A partir du problème à résoudre, nous allons venir lister des causes principales et secondaires possibles. Puis à partir de cette liste, nous allons les classer en 5 familles : Méthode/ Main d'œuvre/ Milieu/ Matériel/ Matière.

➔ SWOT: Strengths- Weaknesses – Opportunities- Threat. Quelles sont les forces internes (forces et faiblesses) mises à disposition pour réussir le projet ? Avons-nous les ressources nécessaires ?

a.2) La faisabilité projet :

La faisabilité va être déterminée en prenant en considération différents domaines (35):

-Impact économique : étude des coûts de réalisation, bilan des avantages et inconvénients.

-Impact technique

-Impact réglementaire

-Impact organisationnel

L'objectif est de rationaliser les ressources prédéfinies et définir les contraintes du projet. Les outils utilisés pour réaliser cette étude sont l'analyse de risque associée à une analyse fonctionnelle.

a.3) La définition des objectifs :

La définition des objectifs doit répondre à la méthode du SMART (associée au Lean Management) :

S : Spécifique : l'objectif doit être précis, délimité et compréhensif par tous.

M : Mesurable : on doit être capable de mesurer si l'objectif a été atteint ou non.

A : Atteignable : il ne doit pas représenter un défi, être motivant et accepter par l'ensemble des personnes de l'équipe projet.

R : Réaliste : l'objectif doit être atteignable avec les moyens mis à disposition.

T : Temporel : il est délimité par le temps

a.4) La définition des ressources :

Il faut étudier les moyens financiers, en matériels, les ressources humaines nécessaires.

Les ressources humaines constituent l'un des facteurs clés de réussite d'un projet. Il est important de constituer un groupe projet de taille suffisante et motivé.

La méthode RASCI permet d'aider à définir les moyens humains :

R : Réalise : personne qui réalise la tâche. Il peut y avoir plusieurs R.

A : Autorité : personne qui approuve le travail de R. il n'existe que un seul A.

S : En support : personne apportant des informations supplémentaires à R. Il peut exister plusieurs R.

C : Consulté : personne consultée par R. Il participe indirectement à la réalisation des tâches en donnant ses conseils, ses recommandations. Il peut y avoir plusieurs C. Ils peuvent être signataire des documents rédigés par R.

I : Informé : personne qui est uniquement informé des travaux de R.

Tâches à réaliser	Assurance Qualité	Service informatique	Responsable du domaine	Chef projet	Comité de pilotage
Plan directeur de validation	C	S	I	R	A
Analyse de criticité du système	C	S	I	R	A

Tableau 6: Définition des responsabilités

-La planification des tâches :

Nous allons répondre à la question Quoi faire ? Le projet va être découpé en étapes. Il s'agit d'un moment clef et critique car la définition du nombre d'étapes doit être adéquate à la taille et à la durée du projet.

- Lister les tâches associées à un enchainement logique : nous allons découper le projet en sous-projet.

Une fois les sous-projets définis, ils seront planifiés avec des phases nommés jalonnement. La planification de ces tâches doit être réalisée par des méthodes de planification :

➔ Méthode PERT (Programm Evaluation Research Task): il s'agit d'une méthode américaine de modélisation de projet qui permet le pilotage par le délai. Elle décrit, représente, analyse et suit de façon logique les tâches à entreprendre

➔ Méthode Gantt : il s'agit d'un diagramme qui permet de visualiser les différentes tâches d'un projet : en abscisse unité de temps et en ordonnée les différentes tâches. La durée d'exécution d'une tâche est donnée par la longueur de la barre. Des flèches peuvent être insérées pour matérialiser la dépendance entre deux ou plusieurs tâches.

b) Phase de réalisation du projet

Les tâches sont réalisées. La réussite de cette phase dépend de :

- La motivation des équipes
- La communication sur l'état d'avancement
- La maitrise des risques et le déroulement des tâches nécessaires à la réalisation du projet

c) Phase de vérification du projet

Cette phase consiste notamment à vérifier si les objectifs sont atteints.

d) Phase d'amélioration

A partir des écarts observés lors de la phase de vérification, le système sera amélioré via la mise en place de CAPA ou de modification.

5) Conclusion

L'application de la gestion de projet est appliquée à tous les niveaux dans les stratégies d'entreprises dont la validation des systèmes informatisés.

C'est un outil organisationnel permettant à l'industriel d'être plus compétitif dans le déroulement d'un projet. La gestion de projet permet de définir un plan d'action adapté aux besoins en évitant d'accomplir des actions au hasard.

Partie 5 : Gestion d'un projet : Mise en place d'une revue de l'état validé d'un système informatisé

1) Le maintien en état validé du système

Les textes réglementaires demandent aux industriels de maintenir l'état validé des systèmes. En effet il existe des risques encourus au cours de la vie d'un système qui peuvent lui faire perdre son caractère validé. Durant la phase de vie d'un système d'information, le maintien de l'état validé peut être dévié pour les raisons suivantes :

- Un risque réglementaire : le système ne répond plus aux exigences réglementaires en vigueur.
- Un changement de fournisseur : le fournisseur d'origine peut être le seul à réaliser les interventions de maintenance sur le système.
- Une malveillance : les systèmes peuvent être altérés par l'attaque de virus ou de fraudes.
- Une surexploitation : il peut exister la création de chemins alternatifs au système initialement validé.

1.1) Définition de la stratégie de revue de validation d'un système

La vérification de l'état validé d'un système peut être découpée en 4 phases lors de la phase de réalisation du projet.

a) Le périmètre de fonction étudiée

La définition du périmètre de la revue de la validation doit être réalisée pour concentrer les efforts sur les parties et sur les systèmes évalués critiques. Quels systèmes souhaitons-nous revalider ? Existe-t-il des interfaces avec d'autres systèmes ? Le système a-t-il fortement évolué lors de son utilisation en routine ? A quelle réglementation, le système considéré doit-il répondre ?

Le choix du système à valider doit être réalisé sur la base d'un planning de revue de validation et selon la criticité du système sur les décisions pharmaceutiques.

Cette étape est bloquante pour la poursuite du projet de revue de validation.

b) La vérification de la conformité réglementaire

La réglementation évolue au fil des années. L'intégration des nouveaux textes réglementaires aux systèmes en place ne se fait pas dès leur parution en raison d'un manque de prise en compte des ressources allouées. Par conséquent, la revue périodique des systèmes est un outil exploité dans cette mise à jour.

Cet exercice consiste à mettre en parallèle les requis réglementaires face à l'état du système en place. En cas d'écart, un plan d'action devra être implémenté pour corriger le manquement. Cette étape est la partie la plus délicate dans la revue de l'état validé. Tout écart à la réglementation doit être corrigé et peut impacter considérablement le fonctionnement d'une entreprise.

c) La revue périodique du système

Les attentes durant cette phase sont décrites dans l'annexe 11. L'industriel doit rédiger un document intégrant les informations suivantes : le système étudié, les déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performances, de fiabilité, de sécurité et de validation.

Cette revue doit être planifiée, documentée et réalisée selon un processus préalablement établi. L'objectif est de prévenir et de corriger les non-conformités observées en identifiant les dérives du processus.

Un certain nombre d'éléments sont indispensables au maintien de l'état validé d'un système. Ils ont été mis en place lors des phases de validation. Il faut donc vérifier leur maintien :

- La mise en place de procédure permettant de garantir la formation du personnel, la maintenance de l'équipement, la gestion du fonctionnement dégradé, la gestion des déviations. Ce système documentaire doit évoluer avec le système considéré et être approuvé par l'utilisateur du système
- La mise en place d'une traçabilité des événements : la gestion des déviations, la gestion des logs books pour toutes les activités de maintenance
- La mise en place d'une chartre de service
- La mise en place de back up
- La mise en place d'une liste d'utilisateurs formés et une gestion de leurs niveaux d'accès

- La mise en place d'une formation à la validation des systèmes informatisés et à l'intégrité des données
- La mise en place d'une protection soit physique soit virtuelle lors du stockage de la donnée
- La mise en place d'audit périodique
- La mise en place d'une gestion des archives avec des tests de sauvegardes et de restauration des données

d) Réalisation de tests des paramètres critiques

A l'aide d'une gestion de risque, les paramètres évalués critiques lors de la validation initiale devront être re testés. La conclusion des tests devra être enregistrée dans un rapport de revue de validation.

En parallèle de la revue périodique formalisée, le système qualité doit gérer en routine toutes les modifications pouvant impacter l'état validé.

1.2) La gestion des modifications

Bien que la gestion des modifications représente une exigence réglementaire, on ne retrouve pas de chapitre dédié dans les BPF. On entend par « Modification », tout changement prévu, permanent et planifié d'un ou plusieurs éléments couverts directement ou indirectement par les BPF.

La gestion des modifications correspond à une organisation interne, où les responsabilités et rôles relatifs à toute modification doivent être claires et communiqués afin de garantir que tous les produits fabriqués, conditionnés, contrôlés, stockés, distribués correspondent à ce qui a été préalablement établi. En parallèle un système de maîtrise et de gestion interne des modifications est mis en place : Change Control system. Il a pour objectif de permettre l'approbation, la vérification et le suivi de la modification proposée et justifiée.

Dans la cadre du maintien de l'état validé du système, il est primordial de maîtriser la gestion du changement pour évaluer s'il existe ou non un impact sur l'état validé du système. En cas d'impact, le changement devra être testé et approuvé avant d'être implémenté.

1.3) La détermination de la fréquence de revue périodique des systèmes informatisés

L'annexe 11 des BPF indique que : « les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF ».

Le texte n'indique pas de fréquence à suivre. Par conséquent, l'entreprise se doit de déterminer une fréquence de revue. Pour ce faire, la gestion du risque doit être utilisée pour permettre de justifier et de rationaliser le choix de la période définie. Les critères pouvant être pris en compte sont les suivants :

- Les évènements et les incidents rencontrés par le système
- L'étude de demande de changement
- Les remarques lors d'audits internes, d'audits externes et d'inspection réglementaire.

2) **Cas appliqué à la revue de validation d'un ERP** (Entreprise Ressource Planning) et de son interface avec un LIMS (Laboratory Information Management System)

Le terme ERP est un acronyme anglo-saxon signifiant : « Entreprise Ressource Planning ». On peut retrouver l'acronyme PGI pour « Progiciel de gestion intégré » dans la langue française. On entend par progiciel : « un ensemble de programmes conçus pour être fournis à différents utilisateurs en vue d'une même application ou d'une même fonction. »(40). L'ERP appartient à la catégorie n°4 de la classification du GAMP 5 et doit être validé en conséquence. Les objectifs d'un ERP sont de rendre les entreprises plus performantes en améliorant leur gestion interne via une unicité d'information, une cohérence et une réduction des délais et des couts administratifs. On parle de « Time to Market ».

Pour être un ERP, un progiciel doit couvrir au moins trois fonctions de base dans le monde de la gestion Comptabilité / Production /Achats /stocks /transports/Ressources Humaines. Dans le cas de cette thèse, l'ERP étudié est un ERP « ancienne génération » sous système d'exploitation IBM400. La quasi-totalité des services utilisent l'ERP dans leurs tâches quotidiennes :

- Le service transposition industrielle va l'exploiter pour créer les nomenclatures des produits
- Le service Assurance Qualité va l'exploiter pour réaliser la libération des lots
- Le service fabrication va l'exploiter pour créer ou clôturer des ordres de fabrication.

L'ERP étudié inclut la logique du MRP « Management Ressource Planning » ou planification des besoins matériels. Il s'agit d'une méthode qui est apparue dans les années 1960 (MRP I) à la suite de contraintes rencontrées par les industriels en termes de planification et d'ordonnancement des productions. Dans les années 1970, le MPR II vit le jour en intégrant le calcul des besoins.

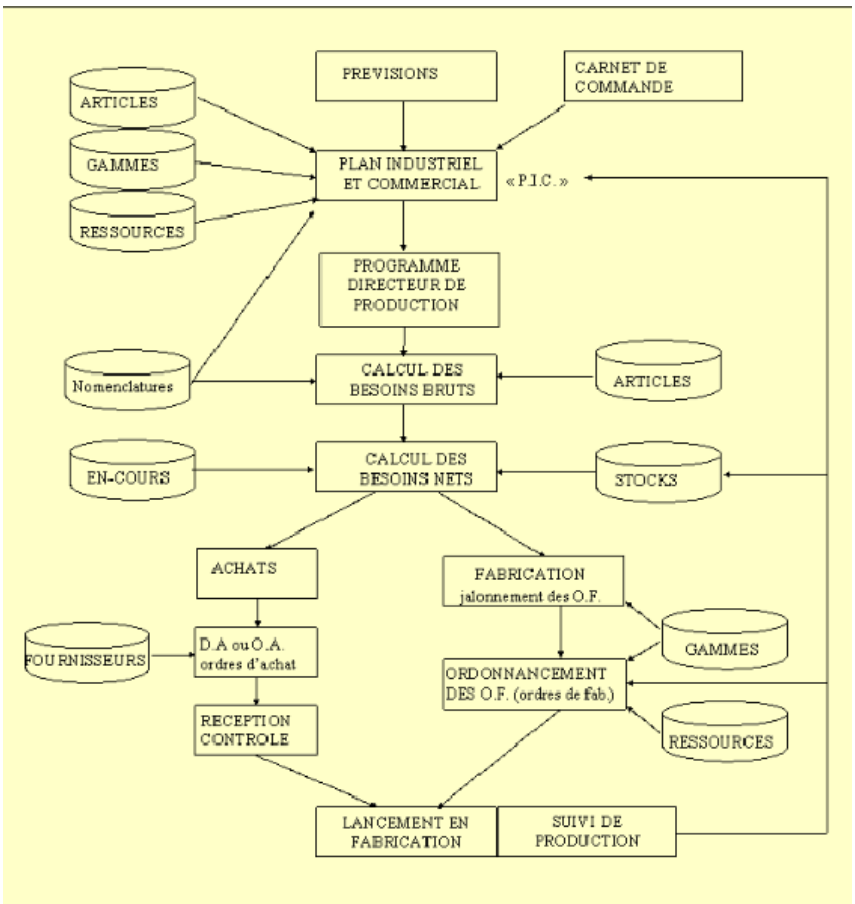


Tableau 7: Fonctionnement d'un ERP de type MRP selon Christian Arm en 2005 figure (36)

Le point de départ de la stratégie MPR est le plan industriel et commercial. Il correspond aux besoins globaux à long terme de production en fonction des besoins des clients et du carnet de commande. A partir de ces éléments, le logiciel va éditer le programme directeur de production. Il s'agit de la définition des besoins en fonction de la nomenclature pour chaque produit. Dans ce cas, nous sommes dans l'aspect à court terme. A partir de ces données, nous allons calculer les besoins et pouvoir planifier les ordres de fabrications.

Dans le cas de cette thèse, l'étude du LIMS sera aussi abordée par son interface avec l'ERP. Le terme LIMS signifie Laboratory Information Management System. On parle de SIL : Système de gestion de l'information du laboratoire en français. Il s'agit d'un progiciel de gestion intégré utilisé par le laboratoire de contrôle qualité. Ce type de logiciel correspond à la catégorie 4 du GAMP. Ce logiciel doit être validé conformément aux textes réglementaires en vigueur. Le laboratoire de contrôle qualité de l'entreprise x utilise un LIMS pour : une gestion des séquences d'analyses par mode projet, une gestion des études de stabilité, une gestion de l'analyse et de son statut informatique, une édition d'un certificat d'analyse, une interface avec l'ERP x dans le cadre de changement de statuts.

En conclusion, l'ERP se basant sur la gestion des nomenclatures et de la planification est critique. Quant au LIMS à l'interface et intervenant dans la libération du lot, il est aussi critique.

2.1) Etape n°1 : La planification du projet

Le lancement de ce projet a été initié à la suite d'un écart observé : absence de revue de l'état validé du système ERP exploité sur le site x depuis 2001. Aucune fréquence de revue de l'ERP n'est définie dans la procédure générale de Qualification-Validation du site. La problématique du projet est la suivante : Est-ce que le maintien de l'état validé de l'ERP est toujours acceptable ?

L'ERP étudié est soumis à la réglementation pharmaceutique française. Le cadre réglementaire est celui des BPF, des BPD et des attentes de l'EMA sur l'intégrité des données. L'étude de faisabilité est positive. C'est un projet obligatoire qui doit être entrepris pour démontrer le maintien de l'état validé de l'ERP. Par conséquent, les objectifs sont :

- Démontrer et garantir le maintien de l'état validé de l'ERP et de son interface avec le LIMS
- Démontrer la conformité réglementaire de l'ERP exploité par l'industriel

Le périmètre du projet s'applique à l'ERP ainsi qu'à son interface avec le LIMS défini comme critique. La raison est liée à l'étape de jugement d'un lot dans le LIMS lors du processus de libération.

Les risques définis sont les suivants :

- Un risque réglementaire : le système ne répond pas à la réglementation en vigueur
- Un risque technique : le système ne permet pas de réaliser des mises à jour techniques nécessaires.
- Un risque de surexploitation : le système a été mis en place en 2001, il faut s'assurer de la conservation des chemins initiaux définis.

Ce projet est de courte durée (12 mois). Les acteurs ont été définis en conséquence avec l'absence de comité de pilotage et de sous-traitant :

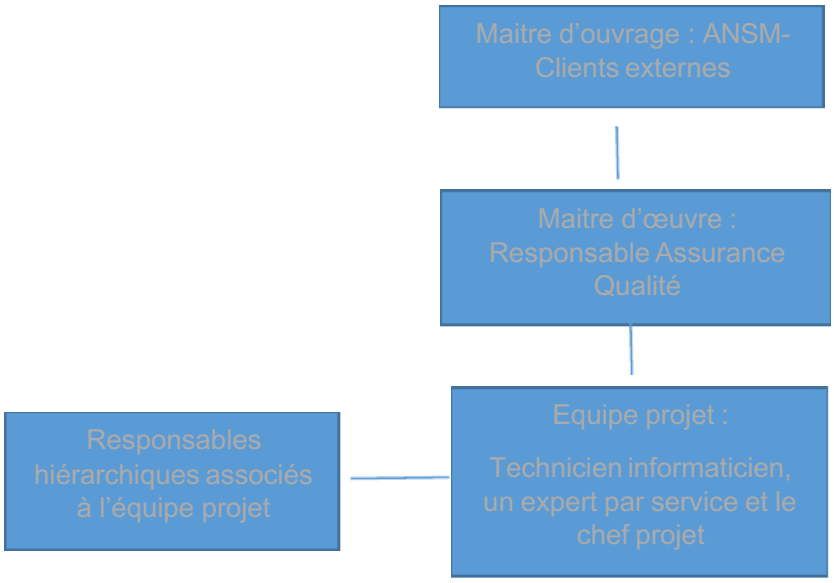


Figure 13: Les membres du projet

L'outil exploité pour planifier et réaliser le suivi du projet est le diagramme de Gantt. Il s'agit d'une méthode visuelle permettant de suivre l'avancement des différentes tâches. Le choix de cet outil est lié à ses avantages d'utilisation. En outre, il permet de visualiser facilement :

- Les différentes tâches à réaliser
- La période de début et de fin de tâche
- La durée escomptée de chaque tâche
- Le chevauchement éventuel des tâches, et la durée de ce chevauchement

Le diagramme de Gantt a été réalisé par l'intermédiaire du logiciel Excel (Annexe 6 : Gantt Project). Nous retrouvons deux colonnes : verticalement est représenté le listing des tâches à réaliser et horizontalement les mois pendant lesquels doivent se dérouler ces tâches. Les barres bleues représentent la durée de réalisation initialement prévue. Les barres rouges représentent la durée de réalisation réelle. Les flèches correspondent aux liens entre les différentes tâches. C'est-à-dire que ces actions sont dépendantes les unes des autres. Après le découpage du projet, il faut associer une personne du groupe projet à une tâche par l'intermédiaire de la méthode RASCI.

Tâches à réaliser	Assurance Qualité	Service informatique	Responsable du domaine	Chef de service du responsable du domaine	Chef projet
GAP Analysis	A	S	S	I	R
Vérification des documents d'origine	I	S	S	I	R
Rédaction des cartographies				I	R
Analyse de risque par cartographie	A	S	S	I	R
Protocole de validation	A	S	S	I	R
Tests	A	S	R	I	R
Evaluation des résultats	C	S	S	I	R
Rapport de validation	A	S	S	I	R

Tableau 8: Répartition des tâches du projet

2.2) Etape n°2 : Phase de réalisation

Nous avons pris en compte les points critiques à tester et à surveiller durant la revue de validation selon la définition du système d'information par Robert Reix. Même si celle-ci n'est pas reprise par les BPF, le personnel et les procédures font parties des fonctions à vérifier. (Annexe 8 : Liste globale des risques du flux pharmaceutique d'un système).

- Personnel : Il s'agit de la plus grande source d'erreur et de dérive. On peut observer de la malveillance, de la non compréhension d'utilisation entrainant une mauvaise utilisation du logiciel.

- Matériel : Traitement des données stockées. Cela ne doit pas dévier dans le temps. Le traitement doit rester stable. En cas de dérive, il existe un risque de voir apparaître la création de redondances et de mauvaises interprétations.

- Logiciel : il faut s'assurer de la bonne version, du bon déroulement des mises à jour et de son non obsolescence.

- Procédure : Il faut s'assurer que les Bonnes Pratiques Documentaires permettent de garantir une évolution des procédures en lien avec l'activité terrain et la réglementation.

2.2.1) **La revue périodique de l'ERP**

a) Prise de connaissance de la validation initiale et procédures associées aux logiciels

L'objectif de cette étape est de réaliser un état des lieux de la documentation et des requis exprimés dans l'annexe 11 des BPF. La majorité des documents de qualification date des années 1990 à 2000. La validation initiale a été réalisée sous le modèle du cycle V. L'infrastructure a été qualifiée. La durée de vie moyenne d'un ERP est de 12 ans. L'ERP étudié est ancien. Il existe un risque technique élevé (disparition des fournisseurs, obsolescence des cahiers des charges avec les prestataires).

En parallèle de la prise de connaissance de la validation initiale, une étude de la documentation mise en place a été réalisée :

- Une procédure sur l'analyse de risque du service informatique
- Une procédure générale de sécurité informatique
- Une procédure générale d'intervention
- Des Modes opératoires d'utilisation de l'ERP
- Un rapport de revue de validation de 2005

La conclusion du rapport de validation datant de 2005 indiquait la conformité de l'ERP avec les fonctionnalités attendues et le maintien de son état validé. Concernant les procédures mises en place, elles sont sous la gestion du service Assurance Qualité via la procédure générale AQ GN 89 001.

Toutes les procédures sont à jours et répondent aux besoins du terrain.

b) La revue des changements

Pour réaliser une revue de validation, il est nécessaire aussi de connaitre et d'évaluer tous les changements que le système a pu rencontrer depuis son installation.

Ces changements peuvent être de différentes origines : demande de changement, évènements signalés.

- L'anomalie 14TRI007 : ouverture d'une fiche d'anomalie suite à un constat de changement de statut de lot lors d'un changement d'emplacement. Une demande d'action corrective a été initiée (DAC 15048).

- L'anomalie 15 SAQ 002 : ouverture d'une fiche anomalie suite à un constat de changement de date de libération dans le LIMS et dans l'ERP. La date de libération des systèmes ne correspond pas à la date réelle de libération. La cause de cet évènement est une non-fermeture des sessions qui entraine un figement de la date. L'impact qualité a été évalué mineur car la date de libération est conforme sur le certificat d'analyse sorti en version papier. De plus les dates de libération sont retranscrites dans le logiciel assurance qualité conformes. Une demande d'action corrective a été émise.

- La demande de Changement 14GM011 : Ouverture d'une demande de changement suite à l'extension d'une zone de stockage pour les produits finis et de composants. Une modification dans l'ERP doit être entreprise avant mise en place de la demande de changement. Des tests doivent être entrepris pour valider le maintien du statut validé de l'ERP.

Ces trois points devront être intégrés dans les tests informatiques lors de la rédaction du protocole de Change Control

Après avoir réalisé la partie documentaire de la revue de validation, nous allons dans un second temps vérifier la conformité de l'ERP avec la réglementation en vigueur.

2.2.2) La vérification de la conformité réglementaire

La réglementation autour de systèmes informatisés a évolué depuis la validation initiale de cet ERP en 2001. Nous devons nous assurer que le système soit toujours conforme avec la réglementation en vigueur.

Cette assurance est possible par la réalisation d'une « GAP analysis » (Annexe 7 : GAP Analysis du système étudié). Il s'agit d'un outil permettant de mettre en évidence les écarts d'un système par rapport à un texte de référence. L'exercice consiste à étudier point par point la réglementation et à identifier s'il existe ou non une action suffisante mise en place par l'entreprise. Si tel n'est pas le cas, un écart est identifié et une demande d'action corrective est ouverte. Pour réaliser cette étude, nous utilisons un fichier excel. Chaque paragraphe de l'annexe 11 y est listé. En parallèle de ces paragraphes, les requis concernant l'intégrité des données définies par l'EMA et le PIC/S y sont associés (37). Cet exercice nécessite un groupe pluridisciplinaire pour avoir toute l'expertise nécessaire. Les résultats de cette analyse sont présentés dans l'annexe 7.

En conclusion, la majorité des écarts observés sont en lien avec l'évolution des textes réglementaires depuis la validation initiale en 2001 de l'ERP. Cela démontre l'importance d'une revue des systèmes avec la gestion de la veille réglementaire. Des actions doivent être mises en place pour s'assurer de la conformité réglementaire des systèmes. Aucune gestion du risque ne permet de rationnaliser un écart aux BPF.

2.2.3) **Revue fonctionnelle de l'ERP et de son interface avec le LIMS**

a) <u>Rédaction des cartographies et détermination des tests par approche de gestion du risque</u>

Des cartographies ainsi que des analyses de risque de chaque fonction / groupe de l'ERP doivent être réalisées pour déterminer les zones critiques, c'est-à-dire ayant un

impact critique sur la qualité du produit. Les groupes de l'ERP vont être déterminés par processus métier et par profil utilisateur.

On entend par cartographie : « l'ensemble des études et des opérations scientifiques, artistiques et techniques, intervenant à partir des résultats d'observation ou d'exploitation d'une documentation, en vue de l'élaboration et de l'établissement de cartes, plans et autres modèles d'expression, ainsi que leur utilisation » (38)

L'ERP est utilisé par tous les services du site, tout le long du cycle de vie du produit. Par l'intermédiaire d'un expert de chaque service, une cartographie générale ainsi qu'une cartographie par service ont été réalisées.6 cartographies ont été rédigées:

- Une cartographie générale
- Une cartographie pour le flux de réception d'une matière, pour le flux de fabrication d'un produit, pour le flux de conditionnement d'un produit, pour le flux de refus d'un produit et pour le flux d'expédition d'un produit.

Sur ces cartographies apparaissent le nom du service, le statut informatique de l'ERP, le dépôt du produit et la fonctionnalité utilisée par le progiciel.

b) <u>Détermination des tests</u>

Les tests constituent une véritable exigence réglementaire et sont souvent revus lors des inspections réglementaires. L'objectif est d'enregistrer et de documenter que le système considéré répond à la demande concernant la qualité, l'intégrité des données et la sécurité du patient. Les tests à réaliser durant les phases de validation sont décrits dans les bonnes pratiques (section 5 « General Principles of Software validation » de la FDA et section 13 « Good Practices for Computerised systems in GxP Environnments » du PIC/S). 4 types de tests y sont décrits :

- les tests structurels : basés sur la connaissance du code, tests de « boite blanche » / recherche de code mort/appel mort ; test de boucle ; de chemin ; de flux de données

- les tests fonctionnels : basés sur la connaissance des fonctions : test de fonctionnement normal et répétitif ; test de sortie ; d'entrées combinées

- les tests de performance : basés sur les performances attendues : test environnement (T°) ; précision, répétitive, de charge, utilisation

- les tests critiques : basés sur la recherche de la robustesse du système : test de validité de données/sécurité/tolérance de faute/stress.

Dans le cas de cette revue de validation, nous allons dérouler des tests de type critique. A partir des cartographies définies dans le paragraphe précédent, des analyses de risques vont être réalisées (Annexe 9 : AMDEC du service réception de matières et articles de conditionnement) pour définir les paramètres de tests à réaliser pour valider le maintien en état validé. Les tests à réaliser sont définis en fonction de la criticité de la fonction considérée. Puis une priorisation des tests est réalisée en fonction de l'impact sur la qualité du produit, la sécurité du patient et l'intégrité des données.

2.2.4) Rédaction du protocole de validation et des tests associés

Une documentation doit être mise en place pour permettre un enregistrement de la revue de validation. Le protocole de validation est situé en annexe 10 : (Protocole de validation). La rédaction des tests informatiques est définie par la procédure DI GN 006 : Procédure générale d'intervention. La fiche test est composée de 4 grandes parties (Annexe 11 : Exemple d'une fiche test) :

1ère partie : Présentation du test. On va indiquer le libellé de la fonction, le titre du test, le n° fiche test et le risque (pharmaceutique/ Economique/ Qualité).

2ème partie : Scénario et résultats attendus : On va rédiger dans les moindres détails comment réaliser le test. Cette partie doit être la plus exhaustive possible pour limiter le risque de confusion ou d'erreur lors du déroulement du test.

3ème partie : Conclusion si le test est jugé conforme ou non

4ème partie : signature

En parallèle de cette fiche test, on va remplir le plan Test. Il s'agit d'un document permettant de résumer l'ensemble des tests.

2.3) Etape n°3 : Phase de vérification

Apres lecture des fiches tests, nous devons réaliser une extraction des résultats non conformes. A chaque non-conformité, un plan d'action devra être mis en place et documenté dans le rapport de validation.

Le maintien de l'état validé de l'ERP est confirmé avec succès d'un point de vue fonctionnel. Aucune anomalie n'a été détectée. Il n'est pas nécessaire d'ouvrir de demande de modification du système à la suite de la phase de tests.

Suite à la « GAP analysis » (Annexe 7 : GAP Analysis du système étudié), des écarts sont observés.

2.4) Etape n°4 **: Phase d'amélioration**

Dans le principe de l'amélioration continue, des actions doivent être mises en place pour rétablir une conformité ou améliorer un système existant.

Comme expliqué précédemment, aucun écart n'a été observé lors de la réalisation des tests informatiques. L'annexe 7 (GAP Analysis du système étudié) présente l'analyse des écarts de la mise en application de l'annexe 11 et des requis de l'EMA et du PIC/S pour l'intégrité des données. Des actions doivent être mises en place :

- L'intégration du service informatique dans les audits internes : mise en place d'une liste de vérification de conformité réglementaire lors de la réalisation d'un audit interne qualité. Cette liste est basée sur les requis de l'annexe 2 du guide du PIC/S : "Good Practices For Computerised Systems in Regulated "GXP" Environments" (5). La procédure des audits internes qualité doit être mise à jour pour intégrer le service informatique dans le planning des audits.

Point	Questions	Ecarts : Oui/Non	DAC
Personnel	Existe-t-il une seule personne clé ? La direction est-elle impliquée dans la gestion des systèmes informatisés ? L'organisation de la qualité est-elle impliquée ?		
	Existe-t-il une formation périodique du personnel ?		
Validation	Existe-t-il une procédure de validation des systèmes informatisé ? Existe-t-il une politique de validation en place ?		
Système	Existe-t-il une Influence de l'environnement sur l'état validé du système ?		
	Le système étudié a-t-il été validé ?		
	Existe-t-il un flow chart globale du système ? Est-il à jour ?		
	Est-ce que le logiciel considéré, a-t-il été produit en accord avec la politique qualité ?		
	Existe-t-il un contrôle de données et des calculs intégrés ?		
	Existe-t-il une des entrées manuelles ?		
	La saisie des données est-elle changée uniquement par des personnes autorisées ?		
	Existe-t-il une procédure de gestion de la sécurité informatique ?		
	Existe-t-il une double vérification des données critiques ?		
	Existe-t-il un audit Trail ? Est-il revu lors de la libération des lots ? Est-ce procédure' ?		
	Questions	Ecarts : Oui/Non	DAC
	Existe-t-il une gestion des changements ? Lors d'un changement, la procédure de validation prévoit-elle une revalidation du système ?		
	Existe-t-il une Impression de copies imprimées et stockés des données critiques ?		
	Existe-t-il une protection physique et logique des données ?		
	Existe-t-il une gestion des back up système ?		
	Existe-t-il une marche dégradée des systèmes validés ? Est-elle revue lors de la revue de validation ?		
	Existe-t-il un enregistrement des évènements et une mise en place de CAPA ?		
	Existe-t-il une gestion des audits qualités des systèmes informatisés ? Existe-t-il une gestion des prestataires externes (chartre de service) ?		
Maintenance	Existe-t-il une maintenance de vos systèmes ? Quelles fréquences ?		

Tableau 9: « Check List » utilisable lors d'un audit interne concernant la conformité réglementaire du système informatisé audité

- La mise en place d'une liste gérée : inventaire des systèmes informatisés indiquant le nom, le périmètre, la criticité et l'impact sur les BPF. L'objectif est de ne pas négliger la criticité des systèmes et de sous-évaluer l'impact dans le cycle de vie des données. Par défaut, un système est défini critique dès lors qu'il intervient dans: l'achat et l'acceptation d'une matière, la production et le conditionnement, la libération d'un lot. Un inventaire permet également de tracer les modifications (mise à jour logiciel).

- L'intégration des fournisseurs et des prestataires des systèmes informatisés dans le planning des audits externes. Le planning des audits externes est réalisé sur la base d'une gestion du risque. Le GAMP 5 propose un rationnel pour définir la criticité du fournisseur en fonction de la classe du logiciel :

Catégorie de logiciel	Niveau d'évaluation
Catégorie n°1	Pas d'évaluation du fournisseur requis
Catégorie n°3	Evaluation du fournisseur basé sur une évaluation des risques
Catégorie n°4	Evaluation du fournisseur basé sur une évaluation des risques, associé une vérification du système qualité du fournisseur
Catégorie n°5	Réalisation d'une évaluation et d'un audit fournisseur

Tableau 10: Approche de l'évaluation des fournisseurs en fonction de la catégorie du logiciel selon le GAMP 5 et Michèle Lafay en 2015 (39)

En conclusion, les fournisseurs de l'ERP et du LIMS doivent être audités par le système qualité du site. Pour les catégories n°3 et 4, un audit postal basé sur un formulaire est suffisant. Cette étude doit être appliquée à tous les systèmes informatisés d'un site. Des cahiers des charges devront établis avec les prestataires à l'avenir.

- La mise en place d'une fréquence périodique de revue de l'état validé des systèmes : Comme expliqué dans l'annexe 11, la fréquence doit être réalisée sur la base du risque. L'industriel doit justifier la périodicité de revue. Voici une proposition de cotation :

	Définition de la fréquence de revue de validation		
Paramètres étudiés	Niveau faible : tous les 3 ans	Niveau moyen : tous les 2 ans	Niveau élevé : tous les ans
Anomalie	0 anomalie critique	1 anomalie critique	>1 anomalie critique
Demande de changements évalués majeurs	0-5 demandes	<5->10 demandes	> 10 demandes
Nombre d'observation lors d'inspection réglementaire	0 observation critique	1 observation critique	>1 observation critique
Nombre d'observation lors d'audit client	0 observation critique	1 observation critique	>1 observation critique

Tableau 11: Définition de la fréquence de revue de validation

La définition de critique est définie dans une procédure. Dans notre cas, l'ERP et le LIMS peuvent être revalidés tous les 3 ans. Cette information sera intégrée dans le planning de validation.

- La mise en place de la revue des données à l'aide de l'audit trail lors de la libération d'un lot. Une création de procédure doit être réalisée. La procédure des audits internes doit être revue.

- La signature des procédures doit être réalisée par 4 personnes : mise à jour de la procédure en conséquence.

- La gestion des profils est un sujet délicat. Elle est suivie par un moyen papier (formulaire de création ou de suppression de profil). Il existe des solutions techniques qui permettent d'automatiser la création des visas, l'accès aux bâtiments.

Lorsque les demandes d'action seront approuvées, des demandes de changement devront être initiés dans le but d'évaluer, de communiquer et de planifier les changements sur le système qualité.

3) Conclusion

La mise en place d'une revue de validation d'un système informatisé est facilitée par l'utilisation de la gestion de projet. Il s'agit d'un outil essentiel pour les industriels dans le bon déroulement de la revue d'un système. Cette méthode permet de limiter le risque d'échec ainsi que d'appréhender au mieux les enjeux industriels et réglementaires.

L'annexe 11 des BPF indique que la gestion d'une revue de validation doit être entreprise sur la base de la gestion du risque à une fréquence définie. L'utilisation des outils définis dans l'ICHQ9 permet d'établir une grille de cotation permettant aux industriels d'identifier une fréquence de la revue adéquate.

Conclusion générale de la thèse

La validation des systèmes informatisés est un sujet très complexe. C'est une obligation réglementaire et aussi un atout pour l'industriel. Les attentes des différentes instances réglementaires sont similaires, ayant pour objectif d'assurer la qualité du produit, la sécurité du patient ainsi que la maîtrise de l'intégrité des données. Ce rapprochement des textes réglementaires est un avantage certain pour les entreprises pharmaceutiques exportant sur les différents pays. Ces exigences réglementaires permettent d'assurer une maîtrise du risque liée à l'utilisation de ce type de système. Elles proposent des outils comme l'utilisation des méthodes de gestion de projet, assurant à l'industriel d'accroître ses connaissances sur le système, sa production et la conformité réglementaire. Cependant malgré toutes les recommandations et outils à la disposition des industriels pharmaceutiques, la maitrise de la validation des systèmes dans leur cycle de vie intégrant la maitrise de l'intégrité des données reste un point critique des dernières inspections de l'ANSM et de la FDA.

Bibliographie :

(1) Parina Hassanaly, « Système d'information », 2010 Consulté le 09/2017 http://dafromjo.free.fr/Systmes%20d'information.pdf

(2) Larousse, définition du mot système

(3) Eduardo Sanchez, « Introduction aux Systèmes informatiques », Ecole Polytechnique de Lausanne Consulté le 09/2017 http://lslwww.epfl.ch/pages/teaching/cours_lsl/intro/1.Introduction.pdf

(4) Les Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 11 « Systèmes informatisés », Août 2017

(5) PIC/S, "Good practices for computerised systems in regulated GXP environments » Septembre 2007

(6) Module Système d'information, "Les SI en entreprise", Institut de technologie Estia, Mars 2017 Consulté le 09/2017 http://www.guillaumeriviere.name/estia/si/pub/SI_COURS-01_2012_Introduction.pdf

(7) Gorden .Davis «5 information systems conceptual foundations looking backward and forward», page 69, 1974 Consulté le 09/2017 http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.90.9811&rep=rep1&type=pdf

(8) Reix Robert «Système d'information et management des organisations», Vuibert, 6ème édition, Paris, 2002.

(9) Michel Raschas « Conformité des systèmes informatisés », Cours issu de l'université Paris Sud, Mars 2015

(10) Les Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 15 : « Qualification et Validation », Août 2017

(11) Police sanitaire Stallergène, site de l'ANSM, décembre 2015: Consulté le 09/2017

http://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Abrogee-Decision-du-02-12-2015-portant-suspension-d-autorisation-d-ouverture-de-l-etablissement-Stallergenes

(12) Injonction Cis Bio International, site de l'ANSM, 21 août 2017 Consulté le 09/2017

http://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Injonctions/Injonction-n-17IPP047-INJ-du-21-08-2017-portant-sur-l-etablissement-pharmaceutique-de-la-societe-CIS-BIO-INTERNATIONAL-situe-a-Gif-sur-Yvette-Essonne

(13) Injonction Linde France, site de l'ANSM, 21 août 2017 Consulté le 09/2017

http://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Injonctions/Injonction-n-17IPP015-INJ-du-10-05-2017-portant-sur-l-etablissement-de-la-societe-LINDE-FRANCE-a-Porcheville-78

(14) Larousse, définition du mot projet

(15) ICH, ICHQ10 : « Système qualité pharmaceutique », Mai 2013

(16) Bonnes Pratiques de Distribution, bulletin officiel n°2014/9bis, 2014

(17) FDA : « Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures Scope and Application », Août 2003.

(18) "FDA Data Integrity Findings Continue at Indian Firms, Highlighting Challenges in Changing a Facility's Quality Culture", IPQ Publications, 2014

(19) Point d'information, GVK biosciences, site de l'ANSM, janvier 2016 Consulté le 09/2017
http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-Commission-europeenne-confirme-la-suspension-des-AMM-de-specialites-dont-les-essais-de-bioequivalence-ont-ete-realises-par-la-societe-GVK-Biosciences-Point-d-information

(20) FDA, Draft: "Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry", Avril 2016

(21) Aude Cros et Lionnel Pelletier, « Un prérequis à la traçabilité, fondement du système qualité », Industrie Pharma N°100 Décembre 2016.

(22) EMA, «EMA's guidance on Data Integrity », Février 2017

(23) Figaro, « l'embarrassante affaire du Furosémide de Teva », 2013 Consulté le 09/2017

http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/06/21/20804-lembarrassante-fausse-alerte-furosemide-teva

(24) Nathalie ROMANET ROBINEAU, Cahier Pratique - Classification des systèmes informatisés selon les besoins 21CFR part 11 (La Vague 30), septembre 2012

(25) ICH, ICHQ8 : « Knowledge Management » août 2009

(26) ICH, ICH Q9 « Quality Risk Management “, 2006

(27) ISPE, GAMP 5 « A risk-Based approach to compliant GxP Computerized Systems “ 2008

(28) OMS, “Guidelines on validation-appendix 5 Validation of computerized systems” Draft for comments, Mai 2016.

(29) Jim John “Overwiew of Computerized Systems Compliance using the GAMP 5 Guide”, Avril 2013 Consulté le 09/2017

http://iff.nu/classicasp/billeder/arrangementer/2012/GAMP5_IFF.pdf

(30) Organisation Internationale de normalisation, ISO10006 :2003, « Systèmes de management de la qualité — Lignes directrices pour le management de la qualité dans les projets », 2003

(31) Jean-Luc Camus et Regine Nigris, « Gestion de projet », Département génie mécanique, INSA Toulouse, 2016/2017 Consulté le 09/2017

https://moodle.insa-toulouse.fr/pluginfile.php/43870/mod_resource/content/5/Cours_GP_INSA-GM_2017.pdf

(32) Jennifer Lynch « Standish Group Chaos 2015 Report-Q&A “, 2015 Consulté le 09/2017

https://www.infoq.com/articles/standish-chaos-2015

(33) Sylvain Lenfle & Christophe Midler, « Management de projet et innovation », encyclopédie de l’innovation, Ph. Mustar & H. Penan (eds), Economica, Paris, 2003. Consulté le 09/2017

https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00263271/document

(34) IAE Lille, « Gestion de projets : Méthode et outils-Les essentiels », 2016 Consulté le 09/2017

http://bricks.univ-lille1.fr/M06/cours/co/000_module_06_IAE.html

(35) Université de biotechnologie de Versailles-Caen, « La démarche projet », décembre 2013 Consulté le 09/2017
http://www.genie-bio.ac-versailles.fr/IMG/pdf/demarche-projet-caen.pdf

(36) Christian Arm, Gestion de production en flux poussée, 2005 Consulté le 09/2017
http://christian-harm.chez-alice.fr/mrp.htm

(37) PIC/S, Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments", Draft, Août t 2016

(38) Definition de cartographie
http://www.ign.fr/institut/glossaire#C

(39) Michèle LAFAY - PIERRE FABRE & Jean-Louis JOUVE – COETIC, Cahier Pratique-« évaluation des fournisseurs en SI » La vague 50, Octobre 2015

Annexe 1 **: Tableau de comparaison de l'annexe 11 des BPF et le 21 CFR part 11**

	Annexe 11	21 CFR Part 11
Champ d'application	-Systèmes informatisés ayant un impact potentiel sur la qualité du produit -Qualification de l'infrastructure informatique -Validation de l'application informatique -Différenciation des systèmes informatisés via la gestion du risque	-Enregistrements électroniques et signatures électroniques dans toutes les activités réglementées par la FDA -Différenciation entre des systèmes ouverts ou clos
Objectif	-Le risque sur la qualité du produit doit être équivalent entre une opération manuelle et une opération automatisé	-Les enregistrements et signatures électroniques devront être aussi dignes de confiance qu'un enregistrement manuscrit.

Annexe 2 : Violations concernant le sujet de l'intégrité des données observées par les autorités compétentes

Année	Compagnie	Autorité compétente	Ecart
2000	Schein Pharmaceuticals Warning	FDA	Contrôle inadéquat sur les systèmes informatiques de laboratoire : contrôle du mot de passe et possibilité de modifier les données.
2005	Able Laboratories, Cranbury NJ	FDA	Premier 483 pour un non-respect de l'intégrité des données. L'inspection a entraîné une fermeture de l'entreprise. Défaut dans la gestion du LIMS.
2006	Ranbaxy, Paonta Sahib	FDA	Défaut dans le maintien de la documentation des conditions de fonctionnement et des paramètres de routine Défaut dans le maintien des données brutes complètes et conservées. La procédure prévoit de supprimer des données.
2006	Wockhardt	FDA	Défaut dans la conservation des enregistrements. L'audit Trail ne contenait pas des informations complètes et précises. Les données n'ont pas été documentées au moment de la revue.
2007	Actavis Totowa LLC, NJ	FDA	Les données électroniques ne sont pas vérifiées. Ecarts entre les données électroniques et les données documentées au niveau des cahiers de laboratoire.
2008	Ranbaxy, Paonta Sahib	FDA	Des dossiers écrits ont été signés par des personnes qui n'étaient pas présentes le jour J.
2009	Ranbaxy, Ohm Laboratoires en Gloversville NY	FDA	Les analystes ont eu accès à la suppression des données. La définition des comptes utilisateurs était insuffisante.
2011	Recherche Cetero	FDA	Falsification de données brutes
2013	Wockhardt Ltd	FDA	Les inspecteurs ont trouvé des enregistrements de 75 lots déchirés en deux dans la zone de déchets. Les données d'HPLC peuvent être supprimées du disque dur à l'aide du PC courant utilisé par tous les analystes.
2013	Wockhardt Ltd	FDA	Pratique d'effectuer des injections d'essai avant l'injection « officielle ». L'entrée des données n'est pas effectuée au moment de l'activité. Les données HPLC peuvent être supprimées.
2013	Fresenius Kabi Oncologie	ANSM	les données électroniques peuvent être modifiées ou supprimées. Utilisation d'injections "test" ou "essai" en routine.
2014	Trifarma SpA	FDA	L'entreprise ne conserve pas les données brutes de laboratoire. Il y a un manque de contrôle d'accès aux systèmes informatisés.
2014	Apotex Pharmachem India Pvt Ltd.	FDA	Manque de données brutes

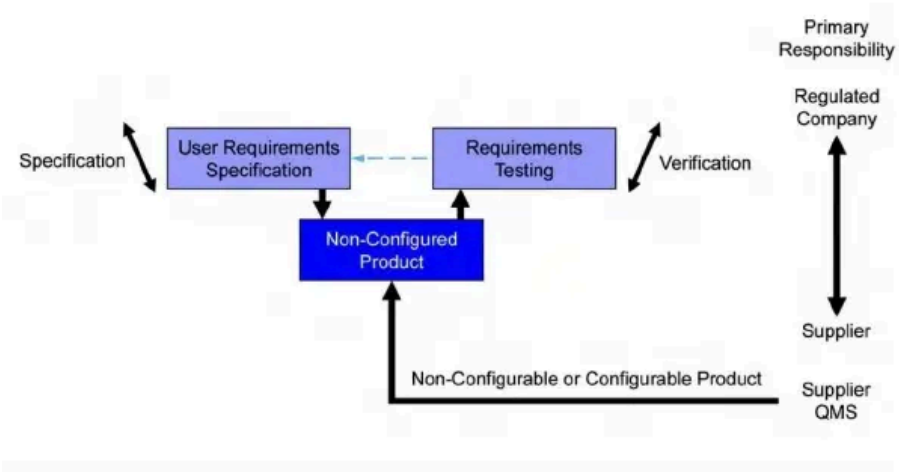
Année	Compagnie	Autorité compétente	Ecart
2015	Hospira SpA	FDA	Les systèmes de chromatographie n'ont pas de contrôles adéquats pour empêcher la suppression ou la modification des fichiers de données brutes. L'audit Trail n'était pas activé pour le dossier "Test" et l'entreprise n'a pas pu vérifier l'essai au moment de l'inspection.
2015	Apotex Research Private Limited	FDA	Les données utilisées pour lancer le produit ne concordaient pas avec les données d'origine. Les injections "d'essai" n'ont pas été identifiées. Défaut de documentation des activités et incapacité d'enquêter et de signaler les résultats OOS
2015	GVK Biosciences	EMEA	Manipulation des résultats d'essai clinique réalisé en Inde (ECG). Manipulation dans les critères de l'essai (durée, membre).
2015	Quest Lifesciences Pvt. Ltd Svizera Labs Private Limited	OMS	Déficience dans la documentation d'essai clinique

Annexe 3 : ICH Q9 : Management du risque qualité

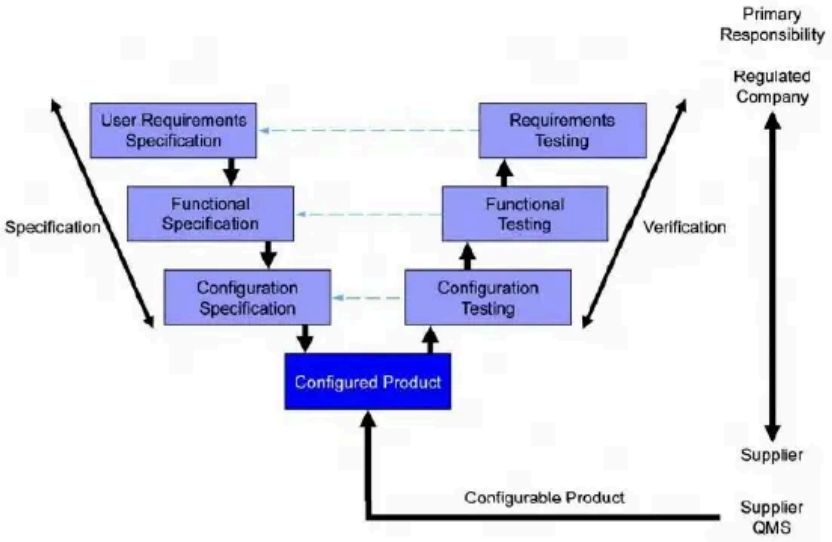
Annexe 4 : Stratégie de validation par le risque selon le GAMP 5

Annexe 5 : Stratégie de validation en fonction de classe du logiciel selon le GAMP 5

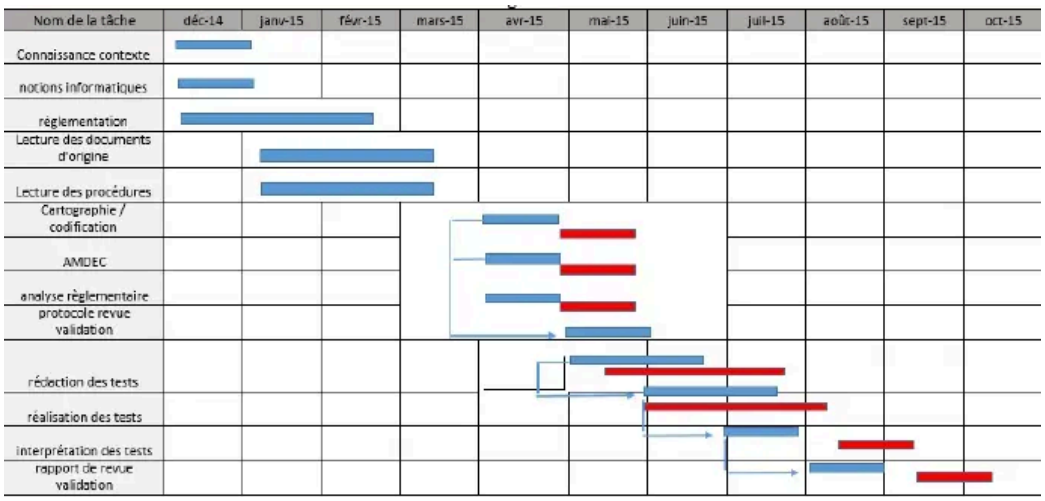
➔ Niveau 3



➔ Niveau 4 et 5



Annexe 6 : Gantt Projet



Annexe 7 : « GAP Analysis » du système étudié

Paragraphe	ANNEXE 11 des BPF	Requis concernant l'intégrité des données	Principe de l'ALCOA	Etats des lieux	Conformité	Demande d'action corrective
Principe	« Application à toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF »	N/A	A: Exacte	ERP LIMS GMAO Logiciel de pesée	Conforme	N/A
	« Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités. »	N/A		N/A	N/A	N/A
	« L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. »	Voir chapitre validation		Qualification initiale : -DI QI 01 001 - DI QO 01 001	Conforme	N/A
	« Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus. »	Gestion du risque du cycle de vie de la donnée		Depuis 2001 il n'y a pas d'évènements enregistrés suite à une défaillance d'ERP ou de toute autre origine	Conforme	N/A
	« Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. »	Voir chapitre exactitude des données		Depuis 2001 il n'y a pas d'évènements enregistrés suite à une défaillance d'ERP ou de toute autre origine	Conforme	N/A
1. Gestion du risque	« La gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie du système informatisé, en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. »	N/A		VR 14 008/00 : Analyse de risque du service informatique DI GN 01 001	Non-conforme	Réaliser analyse de risque général Process pharmaceutique Mise en place d'une analyse de risque sur le fonctionnement du weekend
	« Ainsi, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé. »	Voir chapitre validation		VR 14 008/00 : Analyse de risque du service informatique	Non-conforme	Revue de risque associé : définir une fréquence

2. Personnel	« Une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. »	N/A	A:Attribuable	Signature avec 3 personnes concernées	Non-conforme	A évaluer intérêt de définir les 4 décisionnaires
	« Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités	Formation sur l'intégrité des données		DI GN 01 001 : Procédure générale sécurité informatique	Non-conforme	Sensibilisation pour fiche de demande création/suppression de profil Mise en place état des lieux profil Création standards/ profils
3. Fournisseurs et prestataires de services	Un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers, tel un fournisseur ou un prestataire de services, qui interviendrait, par exemple, dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance (e.g. via un accès à distance), la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie. Les services informatiques doivent être considérés de manière similaire.	Rédaction d'un cahier des charges		Fournisseurs : -DELL -Bechteles -LAFI Pas de contrats établis Prestataires de service : -R.A.S -Consultant externe Contrats établis	Non-conforme	établir une chartre de service et rationnaliser les contrats
	La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. La nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque.	Application par le fournisseur des règles de l'intégrité des données		Absence d'audits réalisés Pas d'évaluation des fournisseurs/prestataires	Non-conforme	Inclure dans gestion des audits -Création évaluation des prestataires
	La documentation accompagnant les produits standards du commerce doit être attentivement examinée par les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique, afin de s'assurer qu'ils satisfont aux exigences attendus.	Application par le fournisseur des règles de l'intégrité des données		Vielle effectuée par le service informatique/ assurance qualité	Conforme	N/A

	Les informations relatives au système qualité et à l'audit des fournisseurs ou des développeurs de logiciels ainsi que les systèmes installés doivent être disponibles, à la demande des inspecteurs de l'agence chargée de l'évaluation de la conformité aux BPF			Oui	Conforme	N/A
Phase du projet				NA	NA	NA
1, Validation	La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque.	Un plan directeur de validation doit être rédigé et intégré: L'étendue de validation est définie en fonction du risque encouru par le système		Qualification initiale	Conforme	N/A
	La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation.	Création d'un rapport de synthèse de validation pour chaque système avec : la configuration critique du système, le contrôle des changements, la gestion des accès, La liste des utilisateurs appropriées et les profils associés, L'identité et le rôle de l'administrateur système, La fréquence et la revue de l'audit trail		Qualification initiale : le rapport d'origine n'inclut pas tous les requis. Ces demandes seront à inclure dans les prochaines validations des systèmes informatisés	Conforme	N/A
	Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF (inventaire) doit être disponible.	Rédaction d'une liste inventaire de tous les systèmes informatisés: Nom du système, emplacement et définition de la fonction primaire		Il n'existe pas d'inventaire des systèmes informatisés	Non Conforme	Création d'un inventaire des systèmes informatisés associés à leurs impacts sur les BPF

	Pour les systèmes critiques, une description à jour du système détaillant les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les prérequis concernant les matériels et les logiciels, ainsi que les mesures de sécurité, doit être disponible.	La criticité du système par rapport à son impact direct et indirect sur l'intégrité des données L'état de validation des systèmes. Une analyse de risque doit être réalisée pour s'assurer de la garantie de l'intégrité des données. Le niveau de validation sera fonction de la criticité du système (possibilité de modifier: oui/non)		Il n'existe pas de cartographie défini pour chaque système informatisé. Les interfaces ne sont pas matérialisées.	Non Conforme	Rédaction d'une cartographie globale avec mise en évidence des interfaces avec les autres systèmes informatisés
	Les spécifications utilisateurs (« Users Requirements Specifications » - URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie.	La validation prospective d'un système est préférée. La validation rétrospective est autorisée seulement s'il y a présence de tous les historiques du système déjà existant (enregistrement des écarts, modifications, procédures)		URS décrit lors de la validation initiale La procédure de qualification validation demande la réalisation d'un URS	Conforme	N/A
	L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate.	Validation en conformité avec l'annexe 15		Pas de revue des fournisseurs effectuée (voir chapitre fournisseurs et prestataires)	Non Conforme	Intégration dans le planning d'audit externe
	En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système.	Rédaction d'une procédure pour la création d'un nouvel utilisateur, un changement d'utilisateur existant, une suppression d'un utilisateur, la sauvegarde, la description du processus de récupération de la donnée en cas d'incident et l'archivage. Rédaction d'une procédure indiquant clairement que les données originales seront conservées avec les métadonnées pertinente sous la		N/A dans le cas de l'ERP et de son interface avec le LIMS	N/A	N/A

		forme qui permet de revoir la traçabilité de la donnée				
	L'adéquation des méthodes et des scénarii de tests doit être démontrée. Ainsi, les limites des paramètres du système (processus) et des données ainsi que le traitement des erreurs, doivent être particulièrement pris en considération. L'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée.	définition des tests avec les critères d'acceptation.		Les tests ont été définis lors de la validation initiale à l'aide d'une gestion du risque. La procédure de qualification validation requiert la réalisation d'une analyse de risque pour déterminer et hiérarchiser les tests à dérouler.	Conforme	N/A
	Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration.	Les interfaces doivent être évaluées et abordés lors de la validation pour vérifier le bon déroulement des transferts de données. Lors de la mise à jour d'un système, les données actives doivent être vérifiées. Cas identique dans le cas de transfert de l'archivage		Dans la validation du LIMS, l'interface avec l'ERP a été validée.	Conforme	N/A
Phase opérationnelle						
1. Données	« Les systèmes informatisés qui échangent des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et des traitements des données et ce, afin de minimiser les risques. »	Voir chapitre validation des interfaces	A: Exacte	Des tests ont été réalisés lors des qualifications/validation initiale des systèmes dans ce sens	Conforme	N/A

2. Contrôle d'exactitude	Lorsque des données critiques sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier leur exactitude.	Cas entrée manuelle: L'entrée des données est réalisée que par des personnes autorisées, visible par leurs identifications L'entrée doit être réalisée dans un format spécifié et contrôlé par le logiciel. La validation doit démontrer le rejet par le système de tout format non valide Vérification par une seconde personne ou par un moyen informatisé Doit être vérifiée par l'audit Trail Cas entrée automatique: L'interface entre le système d'origine et la donnée acquise doit être validé pour s'assurer de l'exactitude de la donnée Elle doit être enregistrée par le système Il doit exister des contrôles validés de toutes entrées erronées	A: Exacte	Des tests ont été réalisés lors des qualifications/validation initiale des systèmes dans ce sens : Présence de double saisie dans le cas d'entrée manuelle dans l'ERP de donnée critique.	Conforme	N/A
	Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés.	Cas entrée manuelle		Mis en place de double saisie informatique sur certaines étapes critiques	Conforme	N/A
	La criticité et les conséquences potentielles de données erronées ou incorrectement saisies doivent être couvertes par la gestion du risque.	Validation en conformité avec l'annexe 15			N/A	A tester

3. Stockage des données	Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation.	Le stockage doit inclure l'ensemble des données, les métadonnées, l'audit trail. Le stockage doit être sécurisé et validé. Il doit exister une gestion des accès des zones de stockages pour les données brutes ainsi que les copies.	L: Lisible		Non confrme	Etablir listing personnes autorisées Mettre à jour les passes badges d'accès
	Des sauvegardes régulières des données pertinentes doivent être réalisées. L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité à restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et contrôlées périodiquement.	Les logiciels et les matériels exploités dans le stockage et la sauvegarde doivent être facilement disponible pour accéder aux données sauvegardés La copie de sauvegarde doit être stockée loin de ceux de routine Rédaction d'une procédure dans la conservation des dossiers Les données de sauvegarde doivent être lisibles pendant toute la période de la rétention réglementaire Rédaction d'une procédure de restauration des données. Elle doit être testée et évaluée régulièrement. Une gestion de transfert des données doit être mise en place dans le cas du remplacement d'un système de sauvegarde Rédaction d'une procédure décrivant l'élimination de données, stockées électroniquement.		VR 14 008/00 : Analyse de risques du service informatique. Une procédure de stockage existe. La gestion des accès à la zone de stockage est limitée à la gestion de clefs qui sont disponibles facilement. Il existe une procédure de sauvegarde et de restauration des données. Aucun test n'a été réalisé pour démontrer la fiabilité de données enregistrées: Validité du temps de sauvegarde.	Non confrme	Mettre en place des tests de sauvegardes
4. Sorties imprimées	Il doit être possible d'obtenir des copies imprimées et claires des données stockées électroniquement.	Voir chapitre traçabilité des modifications		Visibilité de changement de version : heure associée à impression	Conforme	N/A

	Concernant les données nécessaires à la libération des lots, les impressions générées doivent pouvoir indiquer si l'une ou plusieurs d'entre elles ont été modifiées depuis leur saisie initiale	Voir chapitre traçabilité des modifications et conformité des modifications	O: Originale	N/A	N/A	N/A
5. Traçabilité des modifications	Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant un impact BPF. Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière.	Audit Trail : Les systèmes doivent posséder un audit trail Il doit être paramétré dans l'objectif de visionner toute: acquisition/ suppression/ écrasement/modifications d'une donnée Durant la validation du système, l'audit trail doit être évalué et testé. Il doit être revu avant toute libération de lot L'accès utilisateur ne doit pas permettre la saisie d'une donnée et la suppression dans l'audit trail Création d'un planning de revue en fonction de la criticité et de la complexité du système Le système doit être revu durant les audits internes Revue des données; La vérification permet de démontrer le bon déroulement d'une opération La revue est caractérisée par : un nom de rédacteur/ une description de changement/ l'heure et la date/ la justification	O: Originale L: Lisible	Il existe des audits trails pour les systèmes informatisés. Ils ne sont pas exploités lors de l'étape de libération notamment pour le laboratoire CQ Ce sujet n'est pas intégré dans le planning des audits internes Il n'existe pas de procédure d'audit trail . Il n'y a pas de revue des données.	Non confrme	Mise en place de la revue par l'audit trail. Création et mise en place d'une procédure sur la revue des données. Intégration de ce sujet au planning des audits internes.

		et le nom de la personne approbateur				
6. Maîtrise des changements et de la configuration	Toute modification d'un système informatisé, y compris relative à sa configuration, doit être réalisée de façon maîtrisée et conformément à une procédure définie.	Voir chapitre Validation, revue de validation et continuité opérationnelle	L: Lisible	Intégration des systèmes informatisés à la procédure Change Control AQ GN O1 O93	Conforme	N/A
7. Evaluation périodique	Les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF. Ces évaluations doivent inclure, le cas échéant, le périmètre de leurs fonctionnalités, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation.	Le système doit être re évalué pour confirmer le statut validé et la compatibilité avec les GMP. La revue est réalisée sur la base de la synthèse: des écarts, des changements, de l'amélioration de l'historique/ performance/ entretien. La fréquence de revue doit être évaluée en fonction de la criticité du système	A: Exacte	- VR 05 005 : Revue de validation des systèmes informatisés liés aux bonnes pratiques de fabrication	Non confrme	Réalisation d'une revue de la validation du système Intégration dans le planning de validation périodique des systèmes informatisés

8. Sécurité	Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données.	Des contrôles doivent être mis en place: accès utilisateurs, sécurité physique et électronique des infrastructures. Utilisation d'identifiant et mot de passe individuel. L'entrée de toute donnée doit être sécurisée par du personnel autorisé Les utilisateurs de routine ne doivent pas avoir accès aux aspects critiques du système L'administrateur système doit être indépendant des utilisateurs de routine du système. Il doit être de préférence une personne autre de la production et de la qualité Il doit être défini la sécurité physique du matériel, la localisation et l'accès au serveur système, la restriction des accès, la stratégie face aux attaques réseau, la mise à jour des logiciels Les signatures électroniques doivent avoir des contrôles pour l'authenticité et la traçabilité de la personne.		DI GN 01 001: Procédure générale sécurité informatique L'administrateur système est indépendant des services production et qualité Les systèmes informatisés sont protégés via la sécurisation des bâtiments via des badges d'accès individuels Une procédure définit la mise à jour des logiciels, la stratégie face aux attaques réseau	Conforme	Mise en place verrouillage automatique des ordinateurs
	L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système informatisé.	Voir Validation		DI GN 01 001: Procédure générale sécurité informatique	Conforme	N/A
	La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées.	Une gestion de la traçabilité de la création profil doit être mise en place pour l'administrateur système		DI GN 01 001: Procédure générale sécurité informatique Formulaire de demande de traitement informatique	Conforme	N/A

	Les systèmes de gestion des données et des documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou la suppression de données, y compris la date et l'heure.		C : Contemporaine A:Attribuable	Validation réalisée à l'origine	Conforme	N/A
9. Gestion des incidents	Tous les incidents, non pas seulement ceux liés aux défaillances du système et aux erreurs de données, doivent être rapportés et évalués. L'origine d'un incident critique doit être identifiée et constituer la base d'actions correctives et préventives.			AQ GN 93 015 Traitement des gestions et des anomalies DI GN 01 001: Procédure générale sécurité informatique	Conforme	N/A
10. Signature électronique	Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent: avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite; être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ; comprendre l'heure et la date de leur application.	Voir Traçabilité des modifications et l'exactitude des données	C: Contemporaine	Pas de signature électronique possible avec ERP. La signature manuscrite est utilisée. La signature sur le certificat d'analyse donne la date et l'autorisation de libération d'un lot.	Conforme	N/A
11. Libération des lots	Lorsqu'un système informatisé est utilisé pour enregistrer la certification et la libération de lot, il doit être conçu de manière à ce que seules les personnes qualifiées puissent certifier la libération des lots. De plus, la personne libérant ou certifiant les lots doit être clairement identifiée et enregistrée. Cette opération doit être réalisée à l'aide d'une signature électronique.	Voir Validation	A:Attribuable	Testé lors de la qualification initiale Une liste des profils d'accès est existante.	Conforme	N/A
12. Continuité opérationnelle	Les dispositions nécessaires doivent être prises afin d'assurer le bon fonctionnement des procédés critiques abrités par des systèmes informatisés ayant subi une panne (par exemple, en utilisant un mode manuel ou un mode dégradé). Le temps nécessaire à la mise en place de ce mode dégradé doit être basé sur une étude des risques et être approprié au système et à l'activité concernée. Ces modes dégradés doivent être correctement documentés et testés.	Rédaction SOP des données Rédaction marche dégradée		DI GN 01 001: Procédure générale sécurité informatique DI GN 01 006 Procédure générale d'intervention	Conforme	Non
13. Archivage	Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des	Rédaction d'une procédure Sécurité: voir le chapitre concerné	L: Lisible	DI GN 01 001: Procédure générale sécurité informatique	Conforme	N/A

	modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité aux données archivées doit être garantie et testée.			DI GN 01 006 Procédure générale d'intervention		

Annexe 8 : **Liste globale des risques du flux pharmaceutique d'un** système

Main d'œuvre	Non-respect des procédures
	Non alerte de changements
	Erreur de programmation
	Formations : mauvaise utilisation
	Gestion accès
Matériel	**Système d'exploitation non adapté**
	Spécifications techniques non adaptées
	Interruption activité : panne/ casse
	Composants logiciels
Matière	Données Fausses
	Défaut d'intégrité des données
	Pas de données
Méthode	Réception non conforme
	Expédition non conforme/ facturation
	Défaut gestion statuts
	Commande non conforme
	Nomenclature non conforme
	Code article non conforme
	Mouvements non conforme
	Création/clôture OF-OC
	Défaut à la libération matière, lot
Milieu	Température/ Climatique
Documentation	Absence log book
	Procédures/ MO
	Chartres de service
	Conservation et archivage

Annexe 9 : AMDEC du service réception de matières et articles de conditionnement

				RESULTATS						RESULTATS ACTIONS				
FONCTION	MODE DE DEFAILLANCE POTENTIELLE	CAUSE POTENTIELLE DE LA DEFAILLANCE	EFFET POTENTIEL DE DEFAILLANCE	SEVERITE	DETECTION	FREQUENCE	CRITICITE	TEST (MESURE/ ACTIONS MENEES		SEVERITE	DETECTION	FREQUENCE	NOUVELLE CRITICITE	actions à mettre en place
Main d'oeuvre	Non respect des procédures	Non respect des consignes	non conformité possible	3	1	2	6	NA	Sensibilisation	3	1	1	3	mise en place de formation/ rédaction mode opératoire
	saisie erroné	Non sécurisé	non conformité possible	4	4	1	4	Test sécurité des accès	NA	4	1	1	4	NA
	Défaut utilisation/ erreur de programmation	Formation	Non conformité possible	3	3	2	18	NA	Sensibilisation	3	1	2	6	mise en place de formation/ rédaction mode opératoire
	Profil	Non sécurisé	non conformité possible	4	2	1	8	Tests gestion profil	Etats des lieux	4	1	2	8	Développement logiciel interne
Matériel	Rupture énergie	Panne alimentation	Perte de donnée	1	1	1	1	NA	Rédaction procédure mode dégradé	1	1	1	1	NA
	Panne/casse	Panne et dysfonctionnement	Intervention société extérieure	1	1	1	1	NA	Logbook	1	1	1	1	NA
	système non adapté	Evolution	ne répond pas aux besoins	5	1	1	5	NA	NA	5	1	1	5	Envisager un projet de remplacement logiciel
	paramétrage	Limite logiciel	ne répond pas aux besoins	3	1	1	3	NA	NA	3	1	1	3	NA
Matières	Données fausses	Erreur	Produit non conforme	3	2	2	12	Test de fiabilité des données	NA	3	2	1	6	NA
	Pas de données	Traçabilité	Produit non conforme	4	2	2	16	Test enregistrement des données	NA	4	1	1	4	NA
	Intégrités des données	Défaut sauvegarde/ restauration	Produit non conforme	3	1	1	3	Test de sauvegarde	Procédure sécurité informatique	2	1	1	2	NA
Méthode	Livraison manuelle OA	erreur à saisie/défaut données	matière non conforme	4	2	2	16	Test de fiabilité de données entre LIKUDOR et PURSOR	Mode opératoire	4	1	2	8	Sensibilisation
	Réception erronée	erreur programmation	non-conformité	4	2	2	16	Test de fiabilité de données entre PURSOR et la quantité saisie en stock INVSO	Mode opératoire	4	1	2	8	Sensibilisation
	retour fournisseur	erreur programmation/ défaut logiciel	Non-conformité	2	2	2	8	Test retours fournisseurs pour chaque item	Mode opératoire	2	1	2	3	sensibilisation

111

				RESULTATS						RESULTATS ACTIONS				
	MODE DE DEFAILLANCE POTENTIELLE	CAUSE POTENTIELLE DE LA DEFAILLANCE	EFFET POTENTIEL DE DEFAILLANCE	SEVERITE	DETECTION	FREQUENCE	CRITICITE	Test réalisé	ACTIONS REALISEES	SEVERITE	DETECTION	FREQUENCE	NOUVELLE CRITICITE	Actions à mettre en place
	Défaut [illegible]	erreur programmation/ défaut logiciel	Non-conformité	3	2	2	12	Test de fiabilité de transition	Mode opératoire	3	1	1	3	Sensibilisation
	Rupture	erreur programmation/ défaut logiciel	Non-conformité	2	2	2	8	Test de fiabilité de l'injection par transaction A	Mode opératoire	2	1	1	4	Sensibilisation
	Quantité	erreur programmation/ défaut logiciel	Non-conformité	2	2	2	8	Test de fiabilité de l'acceptation des transactions DEL et de la cohérence profil	Mode opératoire	2	1	2	4	Sensibilisation
Documentations	Inexactitude/ [illegible]	erreur programmation/ défaut logiciel	Matière non conforme	3	1	3	6	Test cohérence interventions	NA	2	1	1	2	NA
	Erreur [illegible]	Documentation manquante	Non-conformité possible	2	2	2	12	Test fiabilité interventions	NA	2	1	1	2	NA
	Erreur [illegible]	Procédure manquante	Non-conformité	3	2	1	6	NA	Procédure/ sensibilisation	3	1	1	3	Sensibilisation
Documentations	Mots-croisés	Documentation manquante	Non-conformité possible	3	2	1	6	Test manuel/ [illegible]	Procédure/ sensibilisation	3	1	1	3	Intégration dans le check
Milieu	Température/ [illegible]	Intervention maintenance	Non-conformité possible	1	1	1	1	NA	Procédure/ contrôle informatique	1	1	1	1	NA

Annexe 10 : Protocole de validation

	PROTOCOLE DE VALIDATION
Reference / Version : VP 15 008/00	REVUE DE VALIDATION DES LOGICIELS ERP ET INTERACTIONS AVEC LIMS
Date : Mai 2015	
Page	

Fonction	Nom	Date	Visa
Rédacteur	Orlane HIBON		
Informatique			
Opérations Techniques			
Approbateur			

SOMMAIRE

1. Objectif de la validation

2. Définitions

3. **Domaine d'application**

4. **Fonctionnalités**

5. **Description des interactions**

6. **Identification des risques**

7. **Tests à réaliser**

Annexe 1 : Cartographie générale

Annexe 2 : Fiches Tests

1. Objectif et périmètre de la validation :

L'objectif de la re-validation est de démontrer :
- que le logiciel ERP fonctionne correctement en routine
- que les interactions entre ERP et LIMS sont conformes à l'attendu
- que les modifications de ces logiciels ont bien été validées

L'ensemble de cette revue de validation a pour but de maintenir un état validé des systèmes d'information tout en répondant à l'obligation de conformité réglementaire liés aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F).

2. Définitions

- Système d'information est un ensemble organisé de ressources : matériel, logiciel, personnel, données, procédures permettant d'acquérir, traiter, stocker, communiquer des informations (sous forme de données, textes, images, sons, …) dans des organisations.

- Progiciel : Ensemble de programmes conçus pour être fournis à différents utilisateurs en vue d'une même application ou d'une même fonction.

3. Domaine d'application

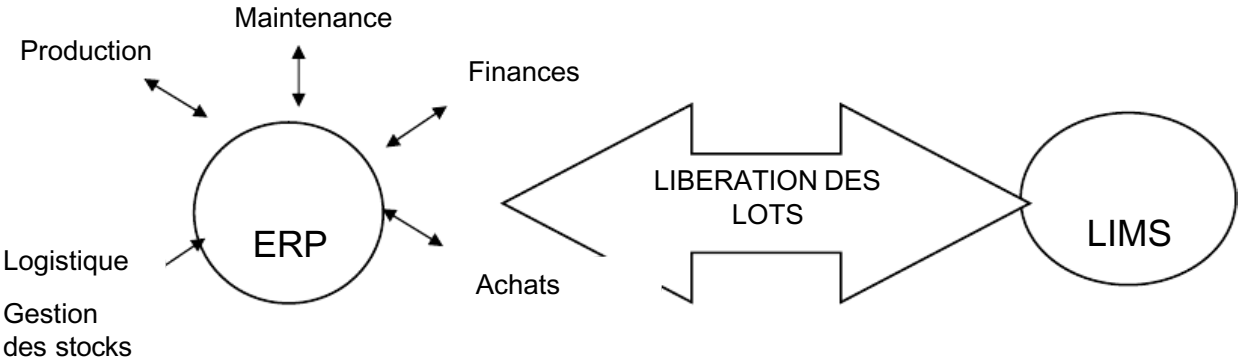
Les produits logiciels pris en compte dans cette revue de validation sont les suivants :
- ERP-Version 4.05 CD
- LIMS-Version 3.3

Il s'agit de pro-logiciels standards (SSA GT pour ERP, INTERPEC France pour LIMS) pour lesquels des adaptations ont été effectuées par les éditeurs ainsi que le service informatique de la société x France lors de la première validation des systèmes.

- Validation initiale : 9 mars 1999 lors de la validation « Core system du système d'information Projet Millenium »
- Revue de validation des systèmes informatisés liés aux bonnes pratiques de fabrication : 14 février 2005/ VR 05 005

4. Fonctionnalités

L'ERP est un pro-logiciel intégré permettant de gérer les fonctions transactionnelles et des fonctions de planification de l'entreprise x.



ERP est composé par les différents menus suivants :

- Menu production-agents maitrise
- Menu production-contrôle qualité
- Menu production-préparateur
- Menu production-Gestion planning
- Menu achats
- Menu transposition-plannings

Listing des modules

- Stocks : Module INV
- Industrie process : Modèle API
- Nomenclatures : Modèle BOM
  Calcul des charges : Modèle CAP
- Gestion des ateliers : Module DFC
- Just in times : Module JIT
- Commandes client : Module ORD/ ACR
- Commandes fournisseurs : Module PUR/ ACP
- Besoins matières : Module MRP
- Plan directeur : Module MPS
- Comptabilité générale : Module GLD
  Auxiliaires : module FIN
- Facturation clients : module BIL
- Gestion des couts : module CST

Pour chaque menu, des actions sont définis en fonction du service considéré. Ces actions sont listées dans le tableau suivant :

Fonctions :	Actions :	Consultations :
Planning	*Données planification des sites/ codes besoins MP 140 *Consultation planification MRP 300 *Génération d'un MPS MRP 500	NA
Achats	*Consolidation des Ordres Planifiés fermés en OA PUR640C *Mise à jour des OA PUR500C *Impression des OA PUR520C *Mise à jour du PMA budget prévisionnel FIN240C *Déblocage des OA UR1688C	* Consultation des achats PUR300C *Consultation des fournisseurs UR1617C *Consultation des articles UR1100C *Consultation des tarifs PUR300C *Consultation planification et origine des besoins MRP300C *Consultation des stocks INV300C *Consultation suivi des lots API300C *Consultation données de fabrication BOM300C *Consultation historique des commandes PUR300C
Transpositior	*menu gestion des articles, nomenclatures BOM500-01	NA
Fonctions :	Actions :	Consultations :
Magasin Réception	*Mouvements de stocks INV500C *Transferts emplacements groupés INV510C *Réceptions des OA : PUR550C	*Consultation suivi des lots API300C *Consultation données de fabrication BOM300C *Consultation des stocks INV300C *Dépôts INV330C *Recherche des articles INV350C *Consultation des achats PUR300C *Consultation des OF SFC300C *Consultation des articles UR 1100C *Livraisons attendues UR4200C *Consultation des lots UR4107C *OA en cours par numéro PUR200C *OA en cours par art/date due PUR202C *Réceptions PUR250C *OA en cours par date prévue livraison PUR260C *Etat suivi des lots API200

Fonctions :	Actions :	Consultations :
Magasin Réception		*Faisabilité d'un OF SFC350C *Faisabilité des Ordres de Fabrications SFC360C
Production	* mouvements de stocks INV500C *transferts emplacements groupés INV510C *compte rendu production JIT600C *Maj production JIT620C *faisabilité d'un OF SFC350C *Ordres de fabrication SFC 540C *Réimpression des OF SFC 560C *Imputation atelier SFC600C *Registre de Maj des OF SFC 620C *Affect. Lots/emplacements SFC722C *Réouverture des OF UR1102C *Extraction des temps passés sur les OF UR1928C	*Consultation suivi des lots API300C *Consultation données fabrications BOM300C *Consultation nomenclatures BOM320C *Consultation des stocks INV300C *Consultation des dépôts INV330C *Recherche des articles INV350C *Consultation des OF SFC300C *Consultation des articles UR1100C *Changements des PdC CAP300C *Historique des productions « produit fini » : UR1927C * Consultation des lots UR4107C
Production		*Liste gammes opératoires SFC110C *Etat de stock par statut de stock UR1738C *Détail affectation lot SFC270C *Analyse Production sur un OF UR1929C *Etat suivi des lots API200C *Liste à servir UR1400C

		*Liste des OF non clôturés à aujourd'hui UR1401C
Magasin Expédition	*Lancement facture client BIL500 *Mouvements de stocks INV500C *Transferts emplacements groupés INV510C *Réceptions PUR550C Expéditions par ACCES : *Consultation des commandes ORD300C *Affectation des lots sur commande ORD721C *Transfert commandes vers ACCES UR1817C *Lancement des bons de préparation ORD550C *Edition des bons de préparation ORD560C *Saisie des palettes et poids UR1785C *Confirmation des expéditions ORD570C	* Consultation suivi des lots INV500C *Consultation données de fabrication BOM300C *Consultation des stocks INV300C *Dépôts INV330C *Recherche des articles INV350C *Consultation des articles UR1100C *Consultation des lots UR4107C *Etat suivi des lots API200C
Finances	*Fournisseurs ACP100	NA
Libération	*Interaction avec INQAS * E1 : Entrée des lots *E2 : Entrée des échantillons *E3 : Mise à jour/duplication de résultats *E4 : Mise à jour et calcul de résultats *E7 : Conformité *E8 : Acceptation automatique *E9 : Modification des statuts de stocks *E10 : Réouverture *E11 : Entrée de la traçabilité *E17 : Historique des lots	NA

5. Description des interactions

- Création d'un lot dans le LIMS DI MO 02 011
- Saisie des actions de prélèvement dans le LIMS DI MO 03 017
- Acceptation partielle d'un lot par le contrôle qualité dans le LIMS DI MO 03 019
- Acceptation totale-refus total d'un lot par le contrôle qualité dans le LIMS DI MO 03 016

6. Analyse de risque

Une analyse de risque a été effectuée selon la **VR 15 044** : Analyse de risque pour revue de validation BPCS/INQAS. Les risques ayant été évalués majeures dans cette analyse, vont faire l'objet de tests pour vérifier leurs fonctionnalités et leurs conformités réglementaires.

Fonction	Sous fonction	Risque identifié	Prise en charge du risque
1) Module : Fournisseur			
	fournisseur	-Pas de blocage logiciel en cas d'erreur humaine	*Test de fiabilité fournisseur *Test sécurité profil
2) Module : Planning			
	Besoin	Erreur calcul besoin	*Test besoin matière
	Lancement des ordres planifiés fermes	- Erreur programmation - Erreur Clôture OF - Erreur Stock	*Test lancement d'un ordre planifié ferme *Test sécurité profil
2) Module : Achats			
	Lancement/Consolidation d'une commande PUR 640C	-Erreur code acheteur -Erreur de date -Erreur de quantité -Consolidation non effectuée -Non enregistrement de l'OA	*Test de fiabilité du code acheteur *Test de fiabilité de quantité à commander avec le planning Ordonnancement *Test de la fiabilité de la consolidation d'un OA *Test de la fiabilité des paramètres de validation *Test de fiabilité d'enregistrement d'un OA

		-Non sécurité profil	*Test de fiabilité d'enregistrement entre l'article et le fournisseur *Test sécurité profil
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Mise à jour d'une commande PUR 520C	-Dépôt non respecté -Erreur de quantité et date - Non sécurité profil	*Test de fiabilité de dépôt de l'article commandé *Test de fiabilité de quantité et date à commander *Test de sécurité profil
	Impression des OA PUR 520C	-Blocage de la réception -Non sécurité profil	*Test de la fiabilité de l'impression *Test de la répercussion réception magasin *Test sécurité profil
3) Module : Elaboration gestion des nomenclatures			
	Création code article : API100	-Erreur enregistrement	*Test de fiabilité de création
	Modification code article	-Erreur paramétrage -Non enregistrement de la modification	*Test de fiabilité de modification
	Création nomenclature : BOM 500-01	-Erreur enregistrement -Erreur n° code article -Non sécurité profil	*Test de fiabilité des données enregistrées (enregistrement ligne par ligne) Test de fiabilité de l'article et n° lot (cas code déjà crée) *Test traçabilité

			*Test sécurité profil
	Modification nomenclature conditionnement : BOM 500-02	-Absence de modification / Erreur -Erreur de quantité (cas -) -Non sécurité profil	*Test de fiabilité de modification *Test de fiabilité de donnée : quantité, n°lot *Test de fiabilité de l'article *Test sécurité profil
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Modification nomenclature fabrication : BOM 500-03	- Absence de modification / Erreur -Erreur de quantité (cas -) -Non sécurité profil	*Test de fiabilité des paramètres modifiables *Test sécurité profil
	Ajout d'un composant : BOM 500-2	-Non ajout de la modification -Erreur calcul du coefficient composant -Non sécurité profil	*Test de fiabilité de l'article *Test de fiabilité du coefficient du composant *Test sécurité profil
	Suppression d'un composant : BOM500-3	-Non suppression --Non sécurité profil	*Test de fiabilité de la suppression d'un composant *Test sécurité profil
	Suppression de la structure d'une nomenclature	-Non suppression -Erreur verrou de suppression (O/N) -Non sécurité profil	*Test de fiabilité de la suppression d'une nomenclature *Test sécurité profil

4) Module : Magasin Réception			
	Etat des livraisons UR 4200C Vérification des OA en cours de date de livraison	-Données comparées non identique entre UR 4200C et PUR 500 -Données comparées non identique entre UR 4200C et INV 500 -Erreur à la réception -Non sécurité profil	*Test de fiabilité de donnée entre UR4200C et PUR500 *Test de fiabilité de donnée entre UR 4200C et INV300 *Test sécurité profil
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Réception PUR 550 (avec OA) : Transaction U	-Erreur de quantité de stock -Erreur de n°lot, n°lot existant -Erreur d'incrémentation du n°lot -Réception d'un lot/article déjà réceptionné -Non-respect du statut -Erreur dans la date de transaction, date de péremption	*Test de fiabilité de donnée entre PUR550 et la quantité entrée en stock INV300 *Test des paramètres de réception : quantité, date *Test de création d'un n°lot par BPCS *Test de forçage dans le cas d'une pré-attribution *Test de vérification du statut du lot pour la réception des articles *Test de vérification de la date de recontrôle et de péremption

			*Test de fiabilité de donnée de lecture de la note article
	Retour fournisseur Transaction RF/ DF	-Erreur de statut -Erreur de quantité, n° lot -Non sécurité profil -Non réouverture de l'OA -Erreur de n° OA	*Test retours fournisseurs pour chaque statut *Test de fiabilité de l'article et du n° de lot *Test de fiabilité du dépôt emplacement *Test de fiabilité de la quantité en stock *Test de retour forcé en fonction des affectations *Test de fiabilité du n° d'OA *Test sécurité profil
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Transfert	-Non verrouillage de transfert -Erreur quantité, n° lot, date de péremption durant le transfert -Non sécurité profil	*Test de vérification des fonctionnalités pour tous les statuts *Test de verrouillage pour transfert *Test de fonctionnalité de transfert (vérifier quantité et statut identique avant et après transfert). *Test sécurité profil

	Réception CF (sans OA)	-Erreur quantité, stock, dépôt, emplacement -Non sécurité profil	*Test de fiabilité de la mise en stock par transaction CF *Test de fiabilité de l'article et n° de lot *Test sécurité profil
	Annulation d'une réception U	-Erreur de quantité, stocks -Non sécurité profil	Test fiabilité de la transaction U
	Sortie PL	-Erreur quantité, stocks -Non-respect des statuts	*Test de fiabilité de sortie de stock par transaction PL *Test de fiabilité de la sortie de l'article et n° de lot *Test de fiabilité des dépôts et emplacement et statut
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Ajustement	-mauvais ajustement -non sécurité profil	*Test de fiabilité de l'ajustement par transaction A *Test de fiabilité de la sortie de l'article et n° de lot *Test de fiabilité des statuts et de la péremption *Test de sécurité profil

	Destruction DB	-non sécurité profil -erreur statut	*Test de fiabilité de l'ajustement par la transaction DB et de la sécurité profil *Test de fiabilité de la sortie de l'article et n° de lot *Test de fiabilité des statuts et de la péremption *Test de sécurité profil
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
5) Module : Fabrication Conditionnement			
	Lancement d'un Ordre de fabrication par SFC 500	- Lancement d'un mauvais OF - Erreur sur le n°OF, le n° pré-attribu, dépôt - Erreur sur la quantité des composés par rapport à la nomenclature production - Erreur de lancer via un mauvais dépôt - Non sécurité profil	*Test de fiabilité du lancement de OF par SFC 500 *Test de fiabilité du lancement de OF après modification de la nomenclature de OF *Test de fiabilité du lancement de OF sur un autre dépôt que la production *Test de fiabilité du lancement de OF avec numéro manuel *Test sécurité profil

	Mise à jour d'un Ordre de Fabrication	- Pas de mise à jour des données - Erreur n°lot, OF -Non sécurité profil -non suppression	*Test de fiabilité de mise à jour de l'OF par SFC 540 *Test de fiabilité pour modification du n°lot *Test de fiabilité de la suppression d'OF *Test sécurité profil
	Clôture d'un Ordre de Fabrication par SFC 540	-pas de clôture OF -pas d'affectation de la matière -erreur de quantité -clôture Of après JIT 600	*Test de fiabilité de clôture de l'OF
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Réalisation de mouvement INV500-I	-non modification quantité, mauvaise modification de la quantité -erreur n°lot, codes articles -erreur de dépôt -sécurité profil	*Test de fiabilité des quantités sorties par I effectué avant réimpression *Test de fiabilité […] après réimpression et avant JIT *Test de fiabilité de la transaction I après JIT *Test de fiabilité des quantités par la transaction I *Test de fiabilité des articles, n°lot,

			dépôt *Test de fiabilité des statuts
	Réalisation de mouvement INV500-R	-non modification quantité, mauvaise modification de la quantité -erreur n°lot, codes articles -erreur de dépôt -sécurité profil	*Test de fiabilité des quantités sortie par la transaction R avant JIT 600 *Test […] après JIT 600 *Test de fiabilité des articles, n°lot, dépôt *Test de dépôt et d'emplacement *Test de fiabilité des statuts et des dates de péremption *Test de sécurité profil
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Réimpression de OF SFC560	-erreur des articles utilisés	*Test de réimpression

		-articles fantômes -erreur matières -erreur de nomenclature de OF lancé -erreur de sécurité profil	*Test de fiabilité du n° de lot généré lors de la création de OF pour les PSO et PF *Test d'affectation du PSO pour le respect du FEFO *Test de sécurité profil
	Affectation manuelle	-erreur quantité -erreur dépôt	*Test à jour exacte de la réservation des matières après SFC 722 *Test de fiabilité d'une affectation manuelle pour un PSO et OF non réimprimé *Test de fiabilité des saisies d'une affectation manuelle pour un article en statut autre que A avant réimpression *Test de fiabilité des saisies d'une affectation manuelle pour une

			quantité supérieur à la quantité en stock *Test d'affectation manuelle pour un emplacement non affectable
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**
	Suivi de JIT	-heure, types et numéro d'opération NC avec les saisies JIT	*Test de fiabilité des heures saisies JIT 600 *Test de fiabilité des données *Test de fiabilité de la liste des composants

	Etat suivi des lots	NC article, dépôt/emplacement, date, quantité	Test de fiabilité de la traçabilité des lots par API 200 : Magasin réception/production/expédition *Test fiabilité lots par API300
6) Module : Magasin Expédition			
	Transferts de stocks	-Non verrouillage de transfert -Erreur quantité, n° lot, statut -Non sécurité profil	*Tests de fiabilité de transferts de stocks *Tests de fiabilité des données
	RE	-Erreur quantité, stock, dépôt, emplacement -Non sécurité profil	*Test de fiabilité de la mise en stock par transaction CF *Test de fiabilité de l'article et n° de lot *Test sécurité profil
Fonction	**Sous fonction**	**Risque identifié**	**Prise en charge du risque**

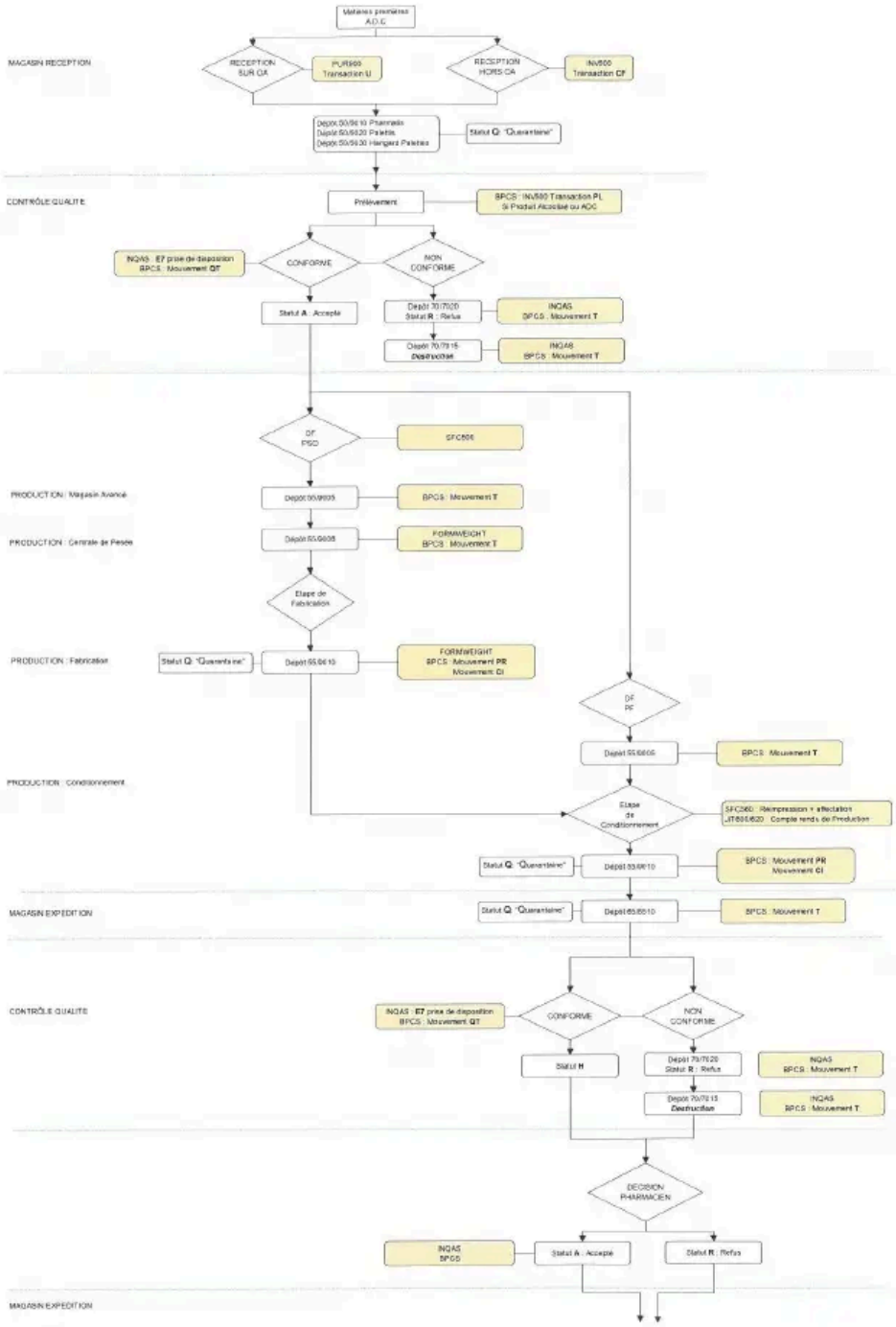
	Destruction	-non sécurité profil -erreur statut	*Test de fiabilité de l'ajustement par la transaction DB *Test de fiabilité de la sortie de l'article et n° de lot *Test de sécurité profil
7) Libération	Défaut de l'acceptation / refus d'un lot	-erreur statut -erreur dépôt -erreur quantité -gestion des accès profils -erreur de transfert	*Test libération AQ *Test acceptation matière *Test refus * Test destruction *Test PL/ PQ *Test acceptation ADC *Test jugement produit fini et édition certificat d'analyse *Test de sécurité profil

7. Tests à réaliser :

La description des tests à réaliser se trouvent en annexe 2.

La validation est conforme si aucune déviation majeure ou critique n'est détectée.

ANNEXE 1 Cartographie générale



ANNEXE 2 : FICHES DE TEST

Module Fournisseur

Test 1 : Test sécurité profil
Test 2 : Test de fiabilité fournisseur

Module nomenclature

Test 1 : Test sécurité profil
Test 2 : Test de fiabilité de création
Test 3 : Test de fiabilité de modification
Test 4 : Test de création, fiabilité des données enregistrées
Test 5 : Test de fiabilité de l'article et n° lot

Module Planning

Test 1: Test sécurité profil
Test 2: Test de planification matière

Module Achats

Test 1: Test sécurité profil
Test 2: Test PUR 640C
Test 3: Test de mis à jour d'une commande PUR500C

Module Magasin Réception

Test 1 : Test de fiabilité du fonctionnement entre PUR500 et UR4200C
Test 2 : Test de fiabilité des données PUR550
Test 3 : Test de demande matière
Test 4 : Test de transferts emplacements groupés
Test 5 : Test de retour fournisseur
Test 6 : Test de réception
Test 7 : Test d'ajustement
Test 8 : Test de mouvements de stocks
Test 9 : Test réception Ocasis
Test 10 : Test annulation d'une réception
Test 11 : Test de gestion des accès

Module Libération CQ

Test 1 : Test gestion des profils
Test 2 : Test acceptation matière
Test 3 : Test refus
Test 4 : Test de destruction
Test 5 : Test PL/PQ
Test 6 : Test réception

Test 7 : Test jugement produit fini
Test 8 : Test de fiabilité de la mise à jour date de péremption

Module Fabrication/ Conditionnement

Test 1 : Test de lancement/création OF
Test 2 : Test de réimpression de l'OF
Test 3 : Test de fiabilité d'une réimpression OF
Test 4 : Test de fiabilité du compte rendu de production
Test 5 : Test de fiabilité de statut
Test 6 : Test de clôture de l'OF
Test 7 : Test retour matière production
Test 8 : Test de fiabilité de donnée suite à un tri
Test 9 : Test refus production
Test 10 : Test de gestion des accès

Module Libération AQ

Test 1 : Test sécurité profil
Test 2 : Test libération AQ

Module Magasin expédition

Test 1 à 8 : Test de fiabilité de transfert de stocks
Test 9 : Test de fiabilité de quantité
Test 10 : Test de consolidation commande
Test 11-12 : Test de fiabilité de transfert de stocks
Test 13 : Test d'ajustement de dépôt non valorisé
Test 14 : Test de destruction
Test 15 : Test de réception RE
Test 16 à 18 : Test de fiabilité de transfert de stocks
Test 19 : Test gestion des profils

Annexe 11 : Exemple de Fiche de test

DI GN 01 006 (annexe2)

FICHE DE TEST

Libellé fonction : _____

Titre du test : _____

N° fiche test : _____

Risque : ☐ Pharmaceutique ☐ Économique ☐ Autres : _____

SCENARIO & RÉSULTATS ATTENDUS :

CONCLUSION :

Rédacteur	Utilisateur clé	Vérificateur	Visa Assurance Qualité

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2016/2017

Nom : HIBON

Prénom : ORLANE

SYSTEMES INFORMATISES : REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE, VALIDATION
EXEMPLE DE LA MISE E**N PLACE D'UNE REVUE DE L'ETAT VALIDE D'UN SYSTEME INFOR**MATISE

Mots-clés : Systèmes informatisés, réglementation pharmaceutique, Intégrité des données, Validation, **maintien de l'état validé,** gestion de projet

---

Les systèmes informatisés doivent garantir dans leur exploitation la qualité du produit, la sécurité **du patient et l'intégrité des données. La gestion du cycle** de vie de validation des systèmes informatisés est un requis réglementaire **permettant d'assurer la** fabrication des médicaments à la qualité attendu.

Membres du jury :

Président : Madame Anne Gayot, Professeur de pharmacotechnie industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur: Madame Mounira Hamoudi, Maître de conférence à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membres extérieurs : Madame Marine Cochez, Pharmacien en assurance Qualité chez Rodael

Madame Amélie-Dalila Kas, Pharmacien Responsable de l'Unité de purification chez LFB Lille